ISSN 1392-6373

SVEIKATOS MOKSLAI

2002'6

HEALTH SCIENCES

Visuomenės	Public
sveikata	Health
Medicina	Medicine
Slauga	Nursing

Vilnius, 2002

INKSTŲ PAŽEIDIMO MECHANIZMAI SERGANT GLOMERULOPATIJOMIS

J.MASALSKIENĖ
Kauno medicinos universiteto Vaikų ligų klinika

***Raktažodžiai**: glomerulonefritas, patogenezė, imuninė sistema.*

Santrauka
Glomerulonefritas yra dažniausia lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo priežastis, todėl pastaraisiais metais pradėta tyrinėti ląstelinių ir molekulinių pokyčių reikšmė inkstų pažeidimui. Vis daugėja mokslinių darbų, įrodančių, kad glomerulonefrito gydymo perspektyvos susijusios su tam tikrų jo patogenezės grandžių slopinimu (komplemento sistemos, leukocitų adhezijos, molekulių, oksidantų, proteazių, citokinų, aktyvintų T ląstelių). Taigi naujas glomerulų ligų patogenezės suvokimas ateityje leis jas specifiškiau ir efektyviau gydyti.

ĮVADAS

Klinikiniai, imunopatologiniai ir eksperimentiniai tyrimai įrodė, kad visų formų žmogaus glomerulonefrito atsiradimas yra imuninio glomerulų pažeidimo rezultatas [1, 2]. Šis teiginys patvirtintas tiriant inkstų biopsijos preparatus, kuriuose rasta imunoglobulinų, komplemento sistemos baltymų, limfohemopoezinės sistemos ląstelių ir imuninių kompleksų [3].

Glomerulonefrito sukėlėjai dažnai yra nežinomi, išskyrus postreptokokinį glomerulonefritą, kurį sukelia β hemolizinis streptokokas, ar krioglobulineminį membranoproliferacinį glomerulonefritą, kurio atsiradimo priežastis yra hepatito C virusas. Taigi tikėtina, kad dauguma etiologinių veiksnių (infekcija, vaistai, toksinės medžiagos) sukelia panašius imuninius pokyčius glomeruluose, todėl glomerulonefrito atsiradimo būdai gali būti bendri [1].

Imunopatogeneziniai inkstų glomerulų pažeidimo mechanizmai skirstomi į pirminius (humoralinės ir ląstelinės imuninės sistemos faktoriai) ir antrinius (uždegimo mediatoriai ir limfohemopoezinės ląstelės) [4].

Pirminiai glomerulonefrito išsivystymo mechanizmai suprantami kaip faktoriai, pradedantys glomerulų pažeidimą. Vien tik šie faktoriai retai sukelia ilgalaikį ir ženklų glomerulų pažeidimą. Paskutinį šimtmetį įrodyta humoralinės imuninės sistemos, kuriai priklauso aktyvinti B limfocitai ir antikūnai, reikšmė glomerulonefrito išsivystymui [3, 4]. Ląstelinės imuninės sistemos, kuriai priskiriami aktyvinti T limfocitai, reikšmė glomerulų pažeidimui pradėta nagrinėti tik pastaraisiais metais, todėl jos vaidmuo nėra visai ištirtas. Taigi imuninis glomerulų pažeidimas įvyksta sąveikaujant ląstelinės ir humoralinės imuninių sistemų aktyvintiems elementams [2]. Vykstant šiai sąveikai aktyvinamos inkstų glomerulų ląstelės ir išskiriami uždegimo mediatoriai (citokinai, ląstelių augimo faktoriai, reaktyvieji deguonies metabolitai, bioaktyvūs lipidai ir kt.) [1, 4].

Antrinius glomerulonefrito išsivystymo mechanizmus sudaro limfohemopoezinės ląstelės ir uždegimo mediatorių kaskados. Jie sustiprina pirminių glomerulų pažeidimo mechanizmų poveikį [3, 4], didina proteinuriją ir mažina glomerulų filtracijos greitį [1]. Be to, antriniai uždegimo mediatoriai žaloja glomerulų struktūrą, sukelia jų nekrozę, trombozę, sklerozę ir pusmėnulių susidarymą [1].

Antriniai glomerulonefrito išsivystymo mechanizmai skirstomi į pagrindinius ir nepagrindinius.

Pagrindiniai:

- limfohemopoezinės ląstelės – polimorfonukleariniai leukocitai (PMNL), monocitai, trombocitai;
- aktyvinti komplemento sistemos komponentai.

Nepagrindiniai:

- limfohemopoezinių ar paties glomerulo ląstelių produktai - citokinai ir ląstelių augimo faktoriai (IL 1, IL 6, IL 8, TNFα, TGFβ ir kt.);
- reaktyvaus deguonies metabolitai (H_2O_2 ir kt.);
- bioaktyvūs lipidai (trombocitus aktyvuojantis faktorius (PAF), eikosanoidai);
- proteazės;
- vazoaktyvios medžiagos (endotelinas1 ir azoto monoksidas (NO)) [3, 4, 5, 6].

Humoralinės imuninės sistemos sukeltas glomerulų pažeidimas

Antikūnų (AT) sukeltas glomerulų pažeidimas yra B limfocitų imuninio atsako į antigeną (AG) rezultatas. Humoralinės imuninės sistemos poveikis glomerulams pasireiškia dviem pagrindiniais mechanizmais:

1. Antikūnų (AT) sąveika su antigenu (AG) vyksta pačiame glomerule (su imuninių kompleksų formavimusi ar be jo) dalyvaujant komplementui. Klasiškas to pavyzdys yra AT glomerulų bazinei membranai (GBM) formavimasis.

2. AT sąveika su AG vyksta kraujotakoje, formuojasi imuniniai kompleksai, kurie patenka į inkstus, žaloja tiek patį glomerulą, tiek (arba) jo kanalėlius. Toks glomerulonefritas vadinamas imunokompleksiniu [3, 4, 6].

B limfocitams aktyvinti reikalingi T limfocitai helperiai, kurie atpažįsta AG dalyvaujant žmogaus HLA sistemai. Šis teiginys leidžia manyti, kad rizika išsivystyti imuniniam glomerulų pažeidimui yra paveldima ir susijusi su žmogaus HLA sistema [4].

Antikūnai, kurie sukelia imuninių kompleksų formavimąsi pačiuose glomeruluose (*in situ*), gali susidaryti įvairioms inksto glomerulo struktūroms.

1. Glomerulų bazinė membrana (GBM). AT dažniausiai formuojasi heteropolisacharidiniam GBM kompleksui, dažniausiai IV tipo kolageno molekulėms, sukeldami anti-GBM nefritą [1]. Anti-GBM antikūnų randama sergant ir kitomis glomerulonefrito formomis. Postreptokokinio glomerulonefrito metu gali atsirasti cirkuliuojančių antikūnų IV tipo kolageno molekulėms, lamininui, heparino sulfato proteoglikanui. Be to, streptokoko M proteinas turi panašią amino rūgščių sudėtį kaip ir žmogaus GBM, o tai didina galimybę formuotis AT prieš GBM streptokokinės infekcijos metu [3, 4]. Antikūnai glomerulų bazinę membraną pasiekia per endotelio ląstelių tarpus ir, jungdamiesi prie jos, pažeidžia GBM struktūrą ir funkciją. Tačiau kad glomerulų struktūros būtų pažeidžiamos visiškai reikia antrinių mediatorių. Anti-GBM antikūnai aktyvina komplemento C5a ir C3b komponentus, kurie chemotaksio būdu pritraukia polimorfonuklearinius leukocitus (PMNL), įvyksta glomerulų infiltracija ir prasideda ankstyva uždegimo fazė (ryškiausia po 60 min., mažėjanti po 24 val.). Įrodyta, kad šioje uždegimo fazėje dalyvauja membranas atakuojantis kompleksas (C5b-9), priklausantis komplemento sistemai. Eksperimentinio anti-GBM glomerulonefrito, sukelto heterologinio antiserumo, metu nustatyta, kad antra glomerulų pažeidimo fazė įvyksta po 5-7 dienų, kai formuojasi antikūnai imunizuoto gyvūno heterologiniams AT, kurie šiuo metu yra kaip AG, išsidėstę išilgai GBM [3, 4, 5, 6].

2. Mezangiumo matricos komponentai. Mezangiumo matrica pasižymi panašia antigenine struktūra kaip ir GBM, tačiau ji labiau apsaugota nuo nefrotoksinių AT poveikio, nes AT pirmiausia jungiasi prie GBM [3, 4].

3. Glomerulų epitelio, mezangiumo ir endotelio ląstelės. Šių ląstelių imuninis pažeidimas gali vykti *in situ* formuojantis imuniniams kompleksams arba tik sutrinkant normaliai jų funkcijai, be kompleksų formavimosi. Antikūnų poveikis glomerulo epitelinėms ląstelėms nagrinėjamas naudojant eksperimentinį Heymann nefritą [3, 4, 5, 6]. Nustatyti du pagrindiniai nefritogeniniai AG, dalyvaujantys šio nefrito patogenezėje – glikoproteinas "megalinas" ir receptoriams priklausantis baltymas (RAP) [7], dėl kurių susidaro subepiteliniai imuniniai kompleksai [3, 4, 5, 6]. AT peptidazei IV, β1 integrinui, lamininui ir antiglikolipidiniai AT greitina komplemento aktyvinimą, kuris yra pagrindinis mediatorius šio nefrito patogenezėje [4]. Antikūnų poveikis glomerulo mezangiumo ląstelėms nagrinėjamas naudojant eksperimentinį anti-Thy 1 nefritą [3, 4, 5, 6]. Šio nefrito modelyje išskiriamos dvi ligos fazės: mezangiumo ląstelių irimas (1-2 dienos) ir mezangiumo ląstelių proliferacija (4-14 dienų). Mezangiumo ląstelių irimas įvyksta tiesiogiai jas veikiant AT, komplemento sistemos baltymams (C5b-9), o proliferuoja į lygiųjų raumenų ląsteles panašios mezangiumo ląstelės. AT sąveika su endotelio ląstelėmis nagrinėjama anti-ACE eksperimentinio nefrito modelyje [3, 4, 5, 6].

Cirkuliuojančių imuninių kompleksų poveikis inkstų glomerulams, jų sukeltas imunokompleksinis glomerulonefritas tyrinėjamas jau beveik 65 metus. Antigenai, kurie gali sukelti žmogaus imunokompleksinį glomerulonefritą, patenka iš išorės (svetimo serumo baltymai, vaistai, maisto antigenai, bakterijos, virusai, parazitai, grybeliai, mikoplazma) ar yra endogeniniai (nukleino rūgštys, auglio antigenai, branduoliniai ne DNR antigenai, eritrocitų antigenai, inkstų kanalėlių antigenai) [3, 4, 5, 6]. Tai, kad cirkuliuojantys imuniniai kompleksai (CIK) patenka į inkstų glomerulus, yra reikšmingi keletas faktorių [3, 4, 5, 6]:

1. Antigeno imunogeniškumas ir pastovi bei pakankama jo koncentracija kraujotakoje.

2. CIK dydis, antikūno-antigeno santykis juose lemia CIK pasišalinimo iš kraujotakos greitį (greitesnis pasišalinimas mažina glomerulonefrito išsivystymo ri-

ziką). Dideli CIK glomerulus pasiekia nedideliu kiekiu, nes fagocituojami mononuklearinės fagocitinės sistemos. Mažesni CIK laisvai praeina per glomerulų filtracinį barjerą. Nustatyta, kad dažniausiai į glomerulus patenka vidutinio dydžio imuniniai kompleksai, kuriuose antigeno ir antikūno santykis yra 2:2.

3. Mononuklearinės fagocitinės sistemos (MFS) aktyvumas. Eksperimentuose įrodyta, kad stimuliuojant MFS įvairiais biologiniais stimuliatoriais mažėja imuninių kompleksų patekimas į inkstų glomerulus.

4. Imuninių kompleksų elektrinis krūvis. CIK, kurių sudėtyje yra katijoninių antigenų, pasižymi didesniu nefrotoksiškumu nei anijoninius ar neutralius AG turintys CIK.

5. Didelis kraujotakos greitis inkstuose ir didelis transkapiliarinio slėgio gradientas sudaro sąlygas patekti CIK į inkstus ir pažeisti glomerulus.

6. CIK pokyčiai pačiame glomerule. Glomeruluose esantys imuniniai kompleksai dėl *in situ* vykstančių reakcijų visą laiką keičiasi, didėja, tvirtėja jų struktūra. Antra vertus, veikiant komplemento sistemai imuniniai kompleksai tirpsta ir pašalinami iš organizmo.

7. CIK susidarymo vieta. Glomerulų mezangiume susidarę imuniniai kompleksai pirmiausiai sukelia mezangiumo ląstelių išvešėjimą ir matricos išsiplėtimą [1]. Kapiliaro vidiniame paviršiuje susidarę imuniniai kompleksai (subendoteliniai depozitai) chemotaksio būdu iš kraujotakos pritraukia neutrofilus ir makrofagus, kartu sukeldami jų prilipimą prie kapiliaro sienelės ir imuninį uždegimą [1, 8]. Priešingai, išoriniame kapiliaro sienelės paviršiuje susiformavę panašios sudėties imuniniai kompleksai (subepiteliniai depozitai) uždegimo nesukelia [1].

Taigi, kai tik nefritogeniniai imuniniai kompleksai įsitvirtina glomeruluose, juose sukeliamas uždegimas, kuriame aktyviai dalyvauja antriniai uždegimo mediatoriai ir limfohemopoezinės ląstelės.

Ląstelinės imuninės sistemos sukelti glomerulų pažeidimai

Glomerulų pažeidimą gali sukelti T limfocitams priklausantys faktoriai. Skirtingai nuo B limfocitų, T limfocitai tiesiogiai sujungti antigeno negali. Antigenas jungiasi prie antigeną sujungiančios ląstelės receptorių, atpažįstamas audinių suderinamumo komplekso (MHC) II klasės baltymų, paverčiamas ir jungiasi prie limfocito T helperio (CD4+) receptorių. T helperiai proliferuoja, pasidalija į dvi pagrindines klases (Th1, Th2) ir išskiria įvairius tirpius limfokinus, kurie lemia vėlesnius imuninius glomerulų pokyčius [3]. Th1 limfocitai išskiria interleukiną 2 (IL 2), interferoną γ (IFN γ), naviko nekrozės faktorių β (TNF β), o Th2 limfocitai – IL 4, IL 5, IL 6, IL 9, IL 10 ir IL 13 [9].

Pastaruoju metu daugėja duomenų, įrodančių, kad pusmėnulinio glomerulonefrito patogenezėje dalyvauja T ląstelės. Eksperimentais su pelėmis įrodyta, kad esant nepakankamai IgM biosintezei pusmėnulinis glomerulonefritas išsivysto implantavus AG į GBM [10]. Atliekant panašius eksperimentus su žiurkėmis nustatyta, kad glomerulų pažeidimas mažėja esant T ląstelių trūkumui ar skiriant IL 1 receptorių antagonistus [11].

Shaloub nuomone, žmogaus minimalių pakitimų nefrozinis sindromas yra limfocitų išskiriamų tirpių limfokinų ar kraujagyslių pralaidumo faktoriaus sukeltas glomerulų pažeidimas [3, 4, 5, 6].

Antriniai glomerulų pažeidimo tarpininkai

Aktyvinti ir išskirti antriniai uždegimo mediatoriai ir limfohemopoezinės ląstelės sustiprina ir papildo pirminių imunopatogenetinių veiksnių pradėtą glomerulų pažeidimą.

Polimorfonukleariniai leukocitai (PMNL) yra vieni iš pagrindinių uždegimo ląstelių. Paprastai jie veikia kaip efektorinės ląstelės, naikina opsonizuotas ir neopsonizuotas antigenų daleles ir išskiria reaktyviojo deguonies metabolitus, fermentus, toksinius katijoninius proteinus [6]. McColl ir Showell 1994 metais įrodė, kad PMNL nėra paprastos efektorinės ląstelės [12]. Jos dalyvauja ankstyvose uždegimo fazėse ir išskiria daugybę mediatorių (arachidono rūgšties metabolitus, trombocitų aktyvinimo faktorius, citokinus), kurie reguliuoja uždegimo atsaką. PMNL į uždegimo židinį glomeruluose migruoja veikiami chemotaksinių faktorių (komplemento C3a, C5a, alfa chemokinų), o endotelio barjerą praeina ir GBM struktūrą veikia anksčiau išvardytų išskiriamų mediatorių dėka.

Monocitai ir makrofagai dalyvauja daugelyje glomerulų ligų, tačiau jie ypač svarbūs pusmėnulinio ir poinfekcinio glomerulonefrito išsivystymo patogenezei. Šios ląstelės glomerulus pasiekia per kraujotaką, prisijungdamos prie adhezijos molekulių glomeruluose, tačiau galimas jų išvešėjimas *in situ* [13]. Monocitai vykdo fagocitozę, apdoroja antigeną, išskiria citokinus, proteazes ir kitus uždegimo mediatorius [5].

Trombocitų reikšmė glomerulonefrito atsiradimui nėra visiškai ištirta. Trombocitai prie GBM prilimpa Fc adhezijos receptorių dėka, suaktyvėjus koaguliacinei sistemai, dėl tromboksano A2 (TxA2) ir trombo-

citus aktyvinančio faktoriaus (PAF) poveikio. Suaktyvinti trombocitai išskiria biologiškai aktyvius junginius (PAF, TxA2, trombocitų faktorių 4, augimo faktorius ir kt.), kurie aktyvina glomeruluose komplemento sistemą, chemotaksiškai veikia leukocitus, sukelia vazokonstrikciją, todėl inkstuose sulėtėja plazmos tėkmės greitis, sumažėja GFG ir natrio išsiskyrimas [3, 4, 5].

Komplemento sistemą sudaro 21 kraujo plazmos baltymas, ląstelių membranų receptoriai ir reguliuojantys baltymai. Komplemento kaskada skirstoma į tris pagrindinius funkcinius vienetus: klasikinį ir alternatyvinį aktyvinimo būdus bei bendrą galutinį, formuojantis membranas atakuojančiam kompleksui C5b-9 (1 pav.). Iš pradžių aktyvinamas C1, paskui C4, C2, C3 ir likusieji komponentai, jiems jungiantis prie imunoglobulinų (IgG1, IgG2, IgG3 ar IgM) Fc fragmento. Tai – klasikinis komplemento sistemos aktyvinimo būdas. Alternatyviuoju būdu komplemento sistemą gali aktyvinti audinių irimo produktai, polisacharidai ar mikroorganizmų endotoksinai. Aktyvinimas pradedamas nuo C3, aplenkiant pirmuosius komponentus (1 pav.). IgA, izoliuoti GBM komponentai taip pat aktyvina komplementą alternatyviuoju aktyvinimo būdu, tačiau C3 molekulių sunaudojimas nėra pakankamai ženklus.

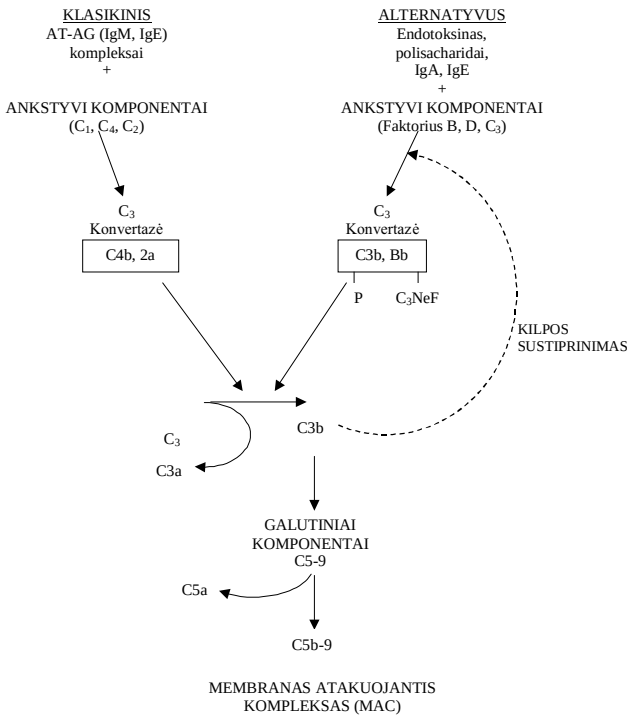
Aktyvinti komplemento sistemos komponentai glomerulus veikia keliais skirtingais mechanizmais:

1) chemotaksinis C5a faktorius skatina granulocitų ir monocitų migraciją;
2) C3a didina kraujagyslių pralaidumą;
3) C5b-9 glomerulus veikia tiesiogiai, ardydamas jų filtracinį barjerą ir sukeldamas proteinuriją [4, 6, 14].

Reaktyvieji deguonies metabolitai jungiasi su polinesočiosiomis riebalų rūgštimis, suardo lipidų struktūrą ląstelių paviršiuje, todėl padidėja ląstelių laidumas jonų transportavimui (pvz., K^+) [5]. Jau Rehan 1985 m. ir Johnson 1987 m. eksperimentuose su gyvūnais įrodė, kad suleidus reaktyviojo deguonies metabolitų į inkstų arteriją atsiranda proteinurija ir pažeidžiami glomerulai [15, 16].

Paskutinį dešimtmetį buvo atrasti du nauji mediatoriai – **endotelinas 1 ir azoto monoksidas (NO)** [4]. Glomerulų uždegime dalyvaujantys mediatoriai stimuliuoja endotelino 1 gamybą glomerulo ir proksimalinių kanalėlių ląstelėse [17]. Endotelinas 1 sukelia vazokonstrikciją, mezangiumo ląstelių išvešėjimą, padeda leukocitams prilipti prie endotelio ląstelių [4]. Blokuojant endotelino 1 receptorius, mažėja vazokonstrikcija ir glomerulų pažeidimas [18]. NO reikšmė glomerulonefrito išsivystymui nėra visiškai išaiškinta. Jį gali gaminti leukocitai ir glomerulo ląstelės,

1 pav. **Komplemento aktyvinimo būdai.**



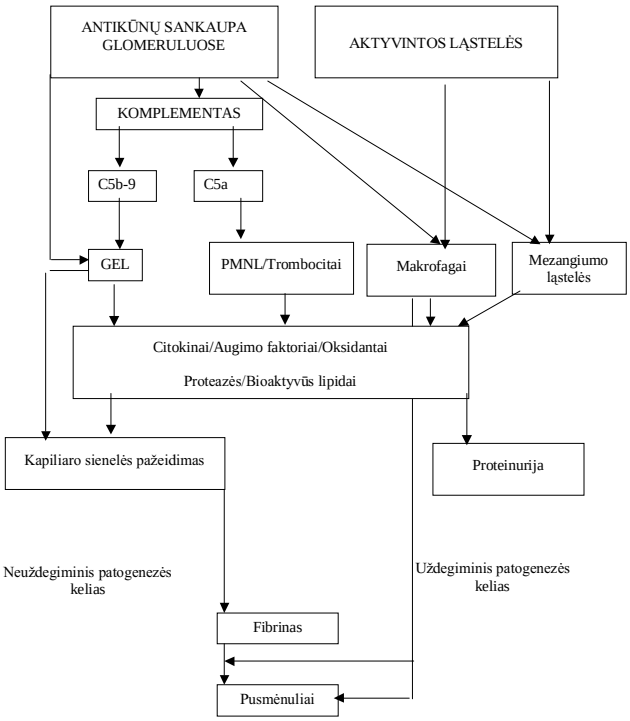
Sutrumpinimai: AT – antikūnas
AG - antigenas
C_3NeF – C_3 nefritinis faktorius (IgG autoantikūnas)

Glomerulų pažeidime dalyvaujantys citokinai ir ląstelių augimo faktoriai.

Citokinas/Ląstelių augimo faktorius	Ląstelė gamintoja	
	Glomerulų	Kaulų čiulpų
Epidermio augimo faktorius (EGF)	–	Tromb/Mf
Transformuojantis augimo faktorius alfa (TGF α)	–	Mf
Bazinis fibroblastų augimo faktorius (b FGF)	Mes/Endo/Epi	Mf
Makrofagų koloniją stimuliuojantis faktorius (M CSF)	Mes/Endo	Mf/T
Insulinoidinis augimo faktorius (IGF 1)	Mes	Tromb/Mf
Interleukinas 1 (IL 1)	Mes/Endo	Tromb/Mf
Interleukinas 6 (IL 6)	Mes/Endo	Mf/PMNL/T/B
Interleukinas 8 (IL 8)	Endo/Mes	Mf
Interleukinas 10 (IL 10)	Mes	T/B/Mf
Interferonas gama (IFN γ)	?	?
Trombocitams priklausantis augimo faktorius (PDGF)	Mes/Endo	Mf/Tromb
Transformuojantis augimo faktorius beta 1 (TGF β1)	Mes/Endo	Mf/Tromb/T
Naviko nekrozės faktorius alfa (TNF α)	Mes	Mf/PMNL/T

***Sutrumpinimai*: ?-nežinoma; Endo - endotelio ląstelės; Mes - mezangiumo ląstelės; Mf - makrofagai; PMNL - polimorfonuklеariniai leukocitai; T - T limfocitai; B - B limfocitai; Tromb - trombocitai.**

***2 pav.* Glomerulų pažeidimo mechanizmai.**



Sutrumpinimai: GEL – glomerulų epitelio ląstelės, PMNL – polimorfonukleari-nės ląstelės.

jam būdingas tiek apsauginis (slopina trombocitų sulipimą, palaiko pastovų plazmos tėkmės greitį inkstuose), tiek žalojantis poveikis (skatina citokinų ir reaktyviojo deguonies metabolitų gamybą) [4].

Citokinai sudaro didžiausią endogeninių uždegimo mediatorių grupę. Atsižvelgiant į cheminę struktūrą citokinai priskiriami prie baltymų ar glikoproteinų. Jie atlieka cheminį "ryšininkų" tarp ląstelių vaidmenį [19]. Citokinams priskiriami interleukinai (IL), interferonai (IF), polipeptidiniai ląstelių augimo faktoriai ir naviko nekrozės faktorius (TNF) [6]. Citokinus gali gaminti tiek uždegime dalyvaujančios ląstelės (ypač leukocitai, makrofagai, limfocitai), tiek ir pažeistos paties inkstų audinio ląstelės (žr. lentelę) [3, 4, 6]. Išsiskyrę nesujungti citokinai cirkuliuoja laisvai ar randami fiksuoti ant ląstelių paviršiaus (IL 1α, TNF), kiti, susijungę su proteoglikanais, randami ekstraląsteliniame tarpe arba ant ląstelių paviršiaus junginiuose su heparino sulfatu [6].

Priešuždegiminiai citokinai (IL 1 ir TNFα) užima centrinę vietą glomerulonefrito patogenezėje [20]. Anti-GBM glomerulonefrito modelyje jie sukelia proteinuriją, o blokuojant šių citokinų receptorius slopinama makrofagų funkcija ir lėtėja pusmėnulinio glomerulonefrito progresavimas [21]. Nesenai išskirtas trečias priešuždegiminis citokinas – makrofagų migraciją slopinantis faktorius (MIF), kurio daug išsiskiria makrofagų kaupimosi vietose. Jis dalyvauja pažeidžiant židininius glomerulus ir tubulointersticinį audinį [22].

Interleukinas 6 yra daugiafunkcinis citokinas. Jis lemia ląstelių prilipimą prie glomerulų kapiliarų sienelės, mezangiumo ląstelių išvešėjimą [23, 24]. Išsiskyrę dėl imuninio pažeidimo įtakos inkstuose iš mezangiumo ląstelių, monocitų ar T ląstelių, IL 1, IL 6, TNF α aktyvina komplementą glomerulo epitelio ląstelėse ir dar labiau skatina uždegimą [25].

Eksperimentiniuose glomerulonefrito modeliuose interferonas γ sukelia mezangiumo matricos išsiplėtimą, tačiau, stimuliuodamas TGF β gamybą, mažina mezangiumo ląstelių išvešėjimą [26].

Ląstelių augimo faktoriai (trombocitų augimo faktorius, TGF β), išsiskyrę iš intersticinio audinio ar uždegiminių ląstelių esant glomerulonefritui, sukelia ekstraląstelinės matricos (intersticinio audinio) išsiplėtimą ir inkstų funkcijos nepakankamumą [4]. Ekstraląstelinės matricos kaupimąsi gali skatinti ir kiti ląstelių augimo faktoriai (epidermio, fibroblastų, insulinoidiniai) [5].

APIBENDRINIMAS

Imuninį glomerulų pažeidimą ir dėl to išsivystantį glomerulonefritą sąlyginai galima suskirstyti į neuždegiminį ir uždegiminį (2 pav.) [1].

Neuždegiminė patogenezė, kuriai vykstant pažeidžiamos glomerulų epitelio ląstelės, būdinga minimalių pakitimų nefropatijai, židininei segmentinei glomerulosklerozei ir membraninei nefropatijai. Sergant šiomis glomerulopatijomis ženkliai padidėja glomerulų laidumas, tačiau infiltracija uždegimo ląstelėmis ar paties glomerulo ląstelių išvešėjimas būna nedidelis [1]. Tai siejama su cirkuliuojančių, su imunoglobulinais nesusijusių, kraujagyslių pralaidumo faktorių išsiskyrimu iš imuninių ląstelių [27, 28, 29]. Membraninės nefropatijos patogenezėje dalyvauja subepiteliniai imuniniai kompleksai (IgG, C3) ir komplemento komponentas C5b-9 [1].

Kitoms glomerulopatijoms – poinfekciniam glomerulonefritui, imunoglobulino A nefropatijai, greitai progresuojančiam glomerulonefritui, *lupus* nefritui, membranoproliferaciniam glomerulonefritui – būdinga uždegiminė patogenezė, kuriai esant daugėja pa-

ties glomerulo ląstelių (ypač mezangiumo) bei vyksta jo infiltracija uždegiminėmis ląstelėmis (2 pav.). Dėl šių procesų įtakos išskiriami antriniai uždegimo mediatoriai, kurie dar labiau didina glomerulų pažeidimą – žaloja jų bazinę membraną, skatina sklerozinius procesus inkstuose bei didina proteinuriją [1].

Literatūra

1. Courser W.G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1998;13(Suppl 1):10-15.
2. Couser W.G. Glomerulonephritis. Lancet 1999;353:1509-14.
3. Eddy A.A, Michael A.F. Immunopathogenic mechanisms of glomerular injury. In: Tisher C.C., Brenner B.M, editors. Renal Pathology: with clinical and functional correlations. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Press; 1994.p.162-206.
4. Eddy A.A. Immune mechanisms of glomerular injury. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, editors. Pediatric nephrology. 4th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins Press; 1999.p.641-669.
5. Glotz D., Druet P. Immune mechanisms of glomerular damage. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., editors. Clinical Nephrology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.375-395.
6. Savil J., Rees A.J. Mechanisms of glomerular injury. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., editors. Clinical Nephrology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. 403-439.
7. Farquhar S., Saito A., Kerjaschki D. et al. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. J Am Soc Nephrol 1995;42:700-709.
8. Adler S., Brady H.R. Cell adhesion molecules and the glomerulopathies. Am. J. Med. 1999;107:371.
9. Ring G.H., Lakkis F.G. T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis. Nephrol. Dial. Transplant. 1998;13:1101-1103.
10. Li S., Holdsworth S.R., Tipping P.G. Antibidy independed crescentic glomerulonephritis in chain deficient mice. Kidney Int. 1997;55:672-678.
11. Atkins R.C. Interleukin-1 in crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 1995;48:576-586.
12. McColl S.R., Showell H.J. Neutrophil-derived inflammatory mediators. In: Hellewell P.G., Williams T.J., ed. Immunopharmacology of neutrophils. London: Academic Press; 1994. P.95-114.
13. Lan H.Y., Nikokic-Paterson D.J., Mu W. et al. Local macrophage proliferation in the progression of glomerular and tubulointerstitial injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. Kidney Int. 1995;48:753-760.
14. Brandt J., Pippin J., Schulze M., et al. Role of the complement membrane attack complex (C5b-9) in mediating experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 1996;49:335-343.
15. Johnson R.J. Participation of the myeloperoxidase-H2O2-halide system in immune-complex nephritis. Kidney Int. 1987;32:342-349.
16. Rehan A., Johnson K.J., Wiggins R.C. et al. Role of oxygen radicals in phorbol myristate-induced glomerular injury. Kidney Int. 1985;27:501-503.
17. Zoja C., Morigi M., Figliuzzi M. et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endotelin-1 on challenge with albumin and other proteins. Am. J. Kidney. Dis. 1995;26:934-941.
18. Benigni A., Remuzzi G. Endothelin receptor antagonists: which are the therapeutic perspectives in renal diseases? Nephrol. Dial. Transplant. 1998;13:5-7.
19. Cale C. Cytokines and macrophages: implications for normal and abnormal renal development. Pediatr. Neprol. 1999;13:709-715.
20. Atkins R.C., Nikolic-Paterson D.J., Song Q. et al. Modulators of crescentic glomerulonephritis. J. Am. Soc. Nephrol. 1996;7:2271-2278.
21. Lan H.Y., Nikolic-Peterson D.J., Zarama M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist halts the progression of crescentic glomerulonephritis in rat. Kidney Int. 1995;47:1303-1309.
22. Atkins R.C., Nikolic-Paterson D.J., Bucala R., et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF)- potential perspectives for immune-intervention in renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. 1998;13:2719-2720.
23. Eitner F., Westerhuis R., Burg M. et al. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production in vivo. Kidney Int. 1997;51:69-78.
24. Leonard M.L., Ryan M.P., Watson A.J. et al. Role of MAP kinase pathways in mediating IL-6 production in human primary mesangial and proximal tubular cells. Kidney Int 1999;56:1366-1377.
25. Laufer J., Oren R., Farzam N. et al. Differential cytokine regulation of complement proteins in human glomerular epithelial cells. Nephron. 1997;76:276-283.
26. Johnson R.J. Modulation of experimental mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis with antibody to platelet-derived growth factor. J. of Exp. Med. 1995;47:121-125.
27. Savin V.J., Sharma R., Sharma M. et al. Circulating factor associated with increased permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N. Engl. J. Med. 1996;334:878-883.
28. Sharma M., Sharma R., McCarthy E.T. et al. "The FSGS factor": enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. J. Am. Soc. Nephrol. 1999;10:552-561.
29. Cheung P.K.,Baller J.F.W., Bakker W.W. Oxygen-dependent injury by a human plasma factor associated with minimal change disease. Pediatr. Nephrol. 1998;12:452-458.

PATHOGENESIS OF KIDNEY DAMAGE IN GLOMERULONEPHRITIS

J.Masalskienė

Summary

Key words: glomerulonephritis, pathogenesis, immune system.

Glomerular disease remains the most common cause of end-stage disease worldwide, so major advances have been made recently in understanding the cellular and molecular mechanisms which mediate these disorders. As understanding of these areas evolves, numerous new therapeutic strategies can introduce including agents which selectively block or inhibit complement effects, leukocyte adhesion molecules, oxidants, proteases, cytokines, activated T cells. Thus, these changes in basic understanding of the mechanisms of glomerular disease are likely to translate into new and more specific and effective forms of therapy in the next decade.

Gauta2002-09-23

VAIKŲ GLOMERULOPATIJOS LIETUVOJE 1995-2001 METŲ INKSTŲ BIOPSIJŲ DUOMENIMIS

A.LAURINAVIČIUS, G.ŠALKUS
Vilniaus universitetas, Valstybinis patologijos centras

***Raktažodžiai**: vaikai, glomerulopatija, glomerulonefritas, dažnis, minimalių pakitimų liga, židininė segmentinė glomerulosklerozė, membraninė nefropatija, IgA nefropatija, membranoproliferacinis glomerulonefritas, inkstų biopsija, inkstų ligos.*

Santrauka

Retrospektyvinės vaikų nefrologinių ligonių 157 natyvinių inkstų biopsijų (1995–2001 m.) analizės duomenimis, nustatyta pirminių glomerulopatijų morfologinė struktūra Lietuvoje. Pirminės glomerulopatijos (104) sudarė 71,7 proc. visų informatyvių biopsijų (145). Neinformatyvios biopsijos (12) sudarė 7,6 proc. visų biopsijų. Dažniausia glomerulopatijos forma buvo IgA nefropatija (32,7 proc.), ypač dažnai diagnozuota vaikų, vyresnių nei 10 metų, amžiaus grupėje (40,6 proc.). Membranoproliferacinis glomerulonefritas buvo retas (6,7 proc.), palyginti su anksčiau nustatytu jo dažniu Lietuvos biopsinėje medžiagoje (22,6 proc.) – tada dominavo suaugusieji. Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis (ūminis postinfekcinis) glomerulonefritas sudarė 9,6 proc. glomerulopatijų ir buvo patikimai dažnesnis vaikų iki 10 metų amžiaus grupėje (17,5 proc.) nei tarp vyresnių vaikų (4,7 proc., P=0,04). Diagnozuoti 5 (4,8 proc.) ekstrakapiliarinio proliferacinio glomerulonefrito atvejai 12-16 metų amžiuje. Minimalių pakitimų ligos (12,5 proc.) ir židininės segmentinės glomerulosklerozės (16,3 proc.) dažnis greičiausiai yra susijęs su inkstų biopsijos indikacijų ypatumais vaikų nefrozinio sindromo atveju. Patikimų duomenų apie šių glomerulopatijų dažnėjimą pastaraisiais metais ar vyresnio amžiaus vaikų grupėje nerasta. Per visą laikotarpį buvo diagnozuotas tik vienas (1,0 proc.) membraninės nefropatijos atvejis.

ĮVADAS

Literatūros duomenys apie glomerulopatijų bei glomerulonefritų dažnį vaikų inkstų biopsinėje medžiagoje atspindi žymius skirtumus įvairiose pasaulio šalyse, rasinėse bei amžiaus grupėse, taip pat dažnio pokyčius pastaraisiais dešimtmečiais. Vienose šalyse (Jungtinėse Amerikos Valstijose, Pietų Afrikoje, Indijoje, Pietų Korėjoje, Saudo Arabijoje) atkreipiamas dėmesys į nefrozinių glomerulopatijų formų dažnėjimą, kurių vis didesnę dalį sudaro židininė segmentinė glomerulosklerozė (ŽSGS) [1-7]. JAV ypač pastebimas ŽSGS santykinis dažnėjimas tarp paauglių ir juodaodžių vaikų, nors idiopatinio nefrozinio sindromo dažnis populiacijoje nepadidėjo, t.y. santykinai mažėjo minimalių pakitimų ligos (MPL) dalis [2; 6]. Tuo tarpu kai kuriose Afrikos šalyse pagrindinę vaikų nefrozinio sindromo dalį sudaro membraninė nefropatija, asocijuota su virusinio hepatito B infekcija [8], arba membranoproliferacinis glomerulonefritas (GN) [9]. Lenkijoje taip pat pastebėtas membranoproliferacinio GN dažnėjimas vaikų amžiuje [10]. Italijoje vaikų nefrozinio sindromo struktūroje pirmą vietą tebeužima MPL, po to ŽSGS ir membranoproliferacinis GN [11].

Morfologinių inksto pažeidimo tipų santykinis dažnis biopsinėje medžiagoje žymiai priklauso nuo nefrologų taktikos ir indikacijų biopsijai. Ypač tai svarbu vaikų idiopatinio nefrozinio sindromo atveju, kuomet daugelyje šalių laikomasi rekomendacijos atlikti inkstų biopsiją tik esant neefektyviai steroidinių preparatų terapijai [12]. Taigi vertinant vaikų glomerulopatijų struktūrą biopsinių tyrimų duomenimis, reikia atsižvelgti į nefrologų taktikos ypatumus šalyje bei į populiacinius sergamumo glomerulų ligomis duomenis. Antra vertus, duomenys apie glomerulopatijas biopsinėje medžiagoje vertingi ir todėl, kad atspindi nefrologų taktiką ir jos galimus skirtumus vaikų amžiaus grupėse bei tiriamuoju laikotarpiu.

Lietuvoje praktiškai visos vaikų nefrologinių ligonių inkstų biopsijos pastaraisiais metais tiriamos Valstybiniame patologijos centre, taigi mūsų biopsinės medžiagos analizė praktiškai atspindi visos Lietuvos vaikų inkstų biopsijų duomenis. Siekdami nustatyti vai-

kų pirminių glomerulopatijų morfologinę struktūrą Lietuvoje, atlikome retrospektyvinę septynerių metų inkstų biopsinės medžiagos analizę.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Retrospektyviai analizavome vaikų natyvinių inkstų bioptatus, gautus iš septynių Lietuvos nefrologijos skyrių bei klinikų ir tirtus Valstybiniame patologijos centre 1995–2001 metais. Per šį laikotarpį atllikti 157 natyvinio inksto biopsiniai tyrimai. Pagrindinė bioptatų dalis gauta iš Respublikinės vaikų universitetinės ligoninės (108) ir Kauno medicinos universiteto klinikų (30); kiti bioptatai gauti iš Vilniaus miesto universitetinės ligoninės, Vilniaus univesiteto ligoninės "Santariškių klinikos", Vilniaus Antakalnio universitetinės, Klaipėdos jūrininkų ir Šiaulių ligoninių. Atvejai suklasifikuoti pagal darbinę inkstų ligų bei glomerulopatijų klasifikaciją. Įvertinti bioptatų siuntimuose pateikti klinikiniai ir demografiniai pacientų duomenys. Kiekybiniai duomenys pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai su standartinio kvadratinio nukrypimo intervalu ($M\pm\sigma$). Kokybiniai duomenys pateikiami kaip absoliutūs ir santykiniai (proc.) dažniai. Dažnių skirtumo patikimumas įvertintas remiantis Fisherio tikslaus testo statistika. Pokyčiams per tiriamąjį laikotarpį įvertinti palyginome pirmųjų ketverių metų (1995-1998) ir paskutiniųjų trejų metų (1999-2001) duomenis. Skirtumams vaikų amžiaus grupėse įvertinti palyginome vaikų iki 10 metų ir vaikų nuo 11 iki 16 metų amžiaus duomenis.

1 lentelė. **Informatyvių natyvinio inksto bioptatų pasiskirstymas pagal ligų grupes.**

Ligų grupė	1995-1998		1999-2001		Iš viso	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Pirminės glomerulopatijos	54	71,1	50	72,5	104	71,7
Antrinės glomerulopatijos	4	5,3	3	4,3	7	4,8
Tubulointersticinės inkstų ligos	5	6,6	8	11,6	13	9,0
Kitos būklės	13	17,1	8	11,6	21	14,5
Iš viso	76	100,0	69	100,0	145	100,0

2 lentelė. **Pirminių glomerulopatijų morfologinių tipų dažnis ir ligonių pasiskirstymas pagal lytį.**

Morfologinis tipas	Skaičius		Lytis	
	N	%	M	V
Minimalių pakitimų liga	13	12,5	4	9
Židininė segmentinė glomerulosklerozė	17	16,3	12	5
Membraninė nefropatija	1	1,0	1	0
Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis GN	10	9,6	2	8
Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN	5	4,8	3	2
Mezangioproliferacinis GN	51	49,0	24	27
tarp jo IgA nefropatija	34	32,7	14	20
Membranoproliferacinis GN	7	6,7	4	3
Iš viso	104	100,0	50	54

REZULTATAI

Iš atliktų 157 natyvinio inksto biopsinių tyrimų 12 (7,6 proc.) biopsijų buvo neinformatyvios, neinformatyvių biopsijų dalis per lyginamąjį laikotarpį nežymiai sumažėjo (nuo 8,4 proc. iki 6,8 proc.). Likusių 145 informatyvių biopsijų didžiąją dalį (71,7 proc.) sudarė pirminės glomerulopatijos ir glomerulonefritai; diagnozuotų ligų grupių santykis per šį laikotarpį praktiškai nekito (1 lentelė). Vidutinis glomerulų skaičius viename informatyviame bioptate buvo 14,6±9,1 ir per tiriamąjį laikotarpį žymiau nekito (atitinkamai 14,2±8,3 ir 15,0±9,8).

Duomenys apie pirminių glomerulopatijų morfologinių formų dažnį ir ligonių lytį pateikti 2-oje lentelėje. Pirminių glomerulopatijų grupėje vyravo mezangioproliferacinis GN (49,0%), pagrindinę jo dalį sudarė IgA nefropatija (32,7% visų pirminių glomerulopatijų). Santykinai dažnai buvo diagnozuotas difuzinis endokapiliarinis (ūminis postinfekcinis) GN (9,6 proc.). Gerokai retesnis buvo membranoproliferacinis glomerulonefritas (6,7 proc.). Diagnozuoti 5 (4,8 proc.) ekstrakapiliarinio proliferacinio GN atvejai: 3 iš jų buvo *mažai imuniniai*, 2 atvejais imunofluorescencijos tyrimas buvo neinformatyvus. Iš nefrozinių glomerulopatijų minimalių pakitimų liga (MPL) diagnozuota kiek rečiau (12,5 proc.) negu židininė segmentinė glomerulosklerozė (ŽSGS) (16,3 proc.) ir kartu sudarė 28,8 proc. biopsijų. Per visą laikotarpį diagno-

3 lentelė. **Pirminių glomerulopatijų morfologinių tipų dažnis vaikų amžiaus grupėse.**

Morfologinis tipas	Iki 10 metų		11-16 metų		Skirtumo patikimumas
	N	proc.	N	proc.	
Minimalių pakitimų liga	7	17,5	6	9,4	P=0,24
Židininė segmentinė glomerulosklerozė	9	22,5	8	12,5	P=0,43
Membraninė nefropatija	0	0	1	1,6	P=1,0
Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis GN	7	17,5	3	4,7	P=0,04
Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN	0	0	5	7,8	P=0,15
Mezangioproliferacinis GN	15	37,5	36	56,2	P=0,32
tarp jo IgA nefropatija	8	20,0	26	40,6	P=0,03
Membranoproliferacinis GN	2	5,0	5	7,8	P=0,70
Iš viso	40	100,0	64	100,0	

4 lentelė. **Pirminių glomerulopatijų morfologinių tipų dažnio palyginimas 1995-1998 ir 1999-2001 metais.**

Morfologinis tipas	1995-1998		1999-2001	
	N	proc.	N	proc.
Minimalių pakitimų liga	4	7,4	9	18,0
Židininė segmentinė glomerulosklerozė	8	14,8	9	18,0
Membraninė nefropatija	0	0	1	2,0
Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis GN	7	13,0	3	6,0
Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN	3	5,6	2	4,0
Mezangioproliferacinis GN	28	51,8	23	46,0
tarp jo IgA nefropatija	16	29,6	18	36,0
Membranoproliferacinis GN	4	7,4	3	6,0
Iš viso	54	100,0	50	100,0

zuota tik viena membraninė nefropatija. Statistiškai patikimo ligonių netolygaus pasiskirstymo pagal lytį įvairiose glomerulopatijų grupėse neaptikta.

Glomerulopatijų dažnis dviejose vaikų amžiaus grupėse pateiktas 3 lentelėje. Vaikų, vyresnių nei 10 metų amžiaus, grupėje patikimai dažniau buvo diagnozuota IgA nefropatija (40,6 proc. lyginant su 20,0 proc., P=0,03). Patikimai sumažėjo difuzinio endokapiliarinio GN dalis (4,7 proc. lyginant su 17,5 proc., P=0,04). Vaikų iki 10 metų amžiaus grupėje ir MPL, ir ŽSGS buvo pastebimai dažnesnės, tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai patikimi. Atkreiptinas dėmesys, kad MPL ir ŽSGS tarpusavio santykis šiose amžiaus grupėse buvo panašus (7/9=0,78 ir 6/8=0,75). Tarp vyresnių vaikų nefrozinės nefropatijos (MPL, ŽSGS ir membraninė nefropatija), vertinant jas kartu, buvo santykinai retesnės (23,4 proc. lyginant su 40,0 proc.), tačiau šis skirtumas nesiekė statistinio patikimumo (P=0,08).

Glomerulopatijų dažnio pokyčiai per tiriamąjį laikotarpį pateikti 4 lentelėje. Nors statistiškai patikimų pokyčių neaptikta, pastebima nefrozinių glomerulopatijų dažnėjimo tendencija. Iš jų kiek ženkliau padidėjo MPL dalis (nuo 7,4 proc. iki 18,0 proc.), tuo tarpu ŽSGS dalis kito nežymiai (nuo 14,8 proc. iki 18,0 proc.). MPL ir ŽSGS tarpusavio santykis per lyginamuosius laikotarpius pasikeitė nuo 1:2 iki 1:1, t.y. ŽSGS pirmuoju laikotarpiu buvo diagnozuojama dažniau nei MPL. Įdomu tai, kad glomerulų vidutinis kiekis šių dviejų glomerulopatijų bioptatuose praktiškai nesiskyrė (duomenys nepateikti), taigi galimi biopsinio tyrimo informatyvumo pokyčiai per tiriamąjį laikotarpį neturėjo daryti įtakos šių glomerulopatijų diagnozavimui.

APTARIMAS

Mūsų tyrimo rezultatai atskleidžia pirminių glomerulopatijų ypatumus Lietuvos vaikų biopsinėje medžiagoje, iš dalies atspindinčius sergamumą jomis ir iš dalies priklausančius nuo indikacijų inkstų biopsijai ypatumų įvairių klinikinių sindromų atveju.

Kaip ir daugelyje šalių, dažniausia glomerulopatija buvo IgA nefropatija, sudariusi 32,7 proc. visų pirminių glomerulopatijų. Šis dažnis taip pat labai panašus į penkerių metų Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų inkstų biopsijų analizės rezultatus, kai IgA nefropatija sudarė 29,7 proc. [13]. Pažymėtina, kad IgA nefropatija buvo žymiai dažnesnė vyresnių nei 10 metų vaikų grupėje ir sudarė net 41 proc. glomerulopatijų (lyginant su 20 proc. tarp jaunesnių vaikų, P=0,03).

Membranoproliferacinis GN buvo santykinai retai diagnozuotas ir tesudarė tik 6,7 proc. vaikų glomerulopatijų. Tai pastebimai mažiau nei kitose šalyse, iš jų Lenkijoje [10], Italijoje [11] ar Nigerijoje [9], kuriose šis GN sudaro žymiai didesnę vaikų sergamumo GN dalį; tai gali būti susiję su persistuojančiomis lėtinėmis bakterinėmis bei virusinėmis infekcijomis, t.y. galėtų atspindėti blogesnę socialinę ekonominę vaikų būklę. Mūsų tyrimo duomenys taip pat prieštarauja ir mūsų ankstesnio tyrimo (suaugusių ir vaikų inkstų biopsijų) duomenims – membranoproliferacinis GN tada buvo antra pagal dažnį glomerulopatijų forma (22,6%) [13]. Tai netiesiogiai rodo, kad membranoproliferacinis GN – viena iš sunkiausių GN formų - Lietuvoje yra daugiau suaugusiųjų, o ne vaikų nefrologijos problema.

Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis (ūminis postinfekcinis) GN buvo patikimai dažnesnis vaikų iki 10 metų amžiaus grupėje (17,5 proc.) nei tarp vyresnių vaikų (4,7 proc., P=0,04).

Per tiriamąjį laikotarpį diagnozuoti 5 ekstrakapiliarinio proliferacinio GN atvejai, visi vaikai buvo vyresnio amžiaus (12-16 metų) [14].

Vaikų idiopatinio nefrozinio sindromo kontekste maždaug vienodą glomerulopatijų dalį sudarė MPL (12,5 proc.) ir ŽSGS (16,3 proc.). Šis dažnis artimas Italijos autorių duomenims [11], tačiau pastebėtina, kad mūsų medžiagoje ŽSGS buvo kiek dažnesnė nei MPL; šis ypatumas buvo greičiau sąlygotas dvigubai didesnio ŽSGS dažnio (palyginti su MPL) 1995-1998 metais nei vėlesniu laikotarpiu. Mes neaptikome patikimo ŽSGS dažnėjimo per tiriamąjį laikotarpį ar jos ryšio su vyresniu vaiko amžiumi, skirtingai nei kai kurių kitų šalių autoriai [2; 4; 5; 7]. Priešingai, per tiriamąjį laikotarpį pastebėta MPL ir ŽSGS išsilyginimo tendencija greičiausiai atspindi kiek padidėjusį vaikų nefrologų aktyvumą inkstų biopsijų indikacijų požiūriu esant nefroziniam sindromui.

IŠVADOS

1. Lietuvos vaikų inkstų biopsijų duomenimis, pirminių glomerulopatijų struktūroje dažniausia forma buvo IgA nefropatija (32,7 proc.), ypač dažnai diagnozuota vaikų, vyresnių nei 10 metų, amžiaus grupėje (40,6 proc.).

2. Membranoproliferacinis GN buvo retas (6,7 proc.) vaikų biopsinėje medžiagoje, palyginti su anksčiau nustatytu jo dažniu Lietuvos biopsinėje medžiagoje (22,6 proc.), kurioje dominavo suaugusieji.

3. MPL (12,5 proc.) ir ŽSGS (16,3 proc.) dažnis

vaikų biopsinėje medžiagoje maždaug atitinka kitų Europos šalių duomenis ir greičiausiai yra susijęs su inkstų biopsijos indikacijų ypatumais vaikų nefrozinio sindromo atveju. Patikimų duomenų apie šių glomerulopatijų dažnėjimą pastaraisiais metais ar vyresnio amžiaus vaikų grupėje nerasta.

Literatūra

1. al-Rasheed S.A., al-Mugeiren M.M., al-Salloum A.A., al-Sohaibani M.O. Childhood renal diseases in Saudi Arabia. A clinicopathological study of 167 cases. Int.Urol.Nephrol., 1996, 28,607-613.

2. Baqi N., Singh A., Balachandra S., Ahmad H., Nicastri A., Kytinski S., Homel P., Tejani A. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. Pediatr.Nephrol., 1998, 12,105-107.

3. Choi I.J., Jeong H.J., Han D.S., Lee J.S., Choi K.H., Kang S.W., Ha S.K., Lee H.Y., Kim P.K. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. Yonsei.Med.J., 2001, 42,247-254.

4. Gulati S., Sharma A.P., Sharma R.K., Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. Am.J.Kidney Dis., 1999, 34,646-650.

5. Bonilla-Felix M., Parra C., Dajani T., Ferris M., Swinford R.D., Portman R.J., Verani R. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. Kidney Int., 1999, 55,1885-1890.

6. Srivastava T., Simon S.D., Alon U.S. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. Pediatr.Nephrol., 1999, 13,13-18.

7. Adhikari M., Bhimma R., Coovadia H.M. Focal segmental glomerulosclerosis in children from KwaZulu/Natal, South Africa. Clin.Nephrol., 2001, 55,16-24.

8. van Buuren A.J., Bates W.D., Muller N. Nephrotic syndrome in Namibian children. S.Afr.Med.J. 1999, 89,1088-1091.

9. Asinobi A.O., Gbadegesin R.A., Adeyemo A.A., Akang E.E., Arowolo F.A., Abiola O.A., Osinusi K. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. West Afr.J.Med., 1999, 18,203-206.

10. Salwa-Zurawska W., Bortkiewicz E., Wozniak A., Dworacki G., Maciejewski J. Morphological and clinical aspects of membrano-proliferative glomerulonephritis in children. Pol.J.Pathol., 1996, 47,215-24.

11. Coppo R., Gianoglio B., Porcellini M.G., Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. Nephrol.Dial.Transplant., 1998, 13,293-297.

12. Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J., Edelmann C.M. Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J.Am.Soc.Nephrol., 1997, 8,769-776.

13. Kasteckas M., Vaišnoras T., Laurinavičius A. Pirminės glomerulopatijos Lietuvoje (1995-1999 metų inkstų bioptatų duomenų retrospektyvi analizė). Medicina, 2001, 37,429-432.

14. Hattori M., Kurayama H., Koitabashi Y.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. J.Am.Soc.Nephrol. 2001, 12,1493-1500.

CHILDHOOD GLOMERULOPATHIES IN LITHUANIA BASED ON ANALYSIS OF RENAL BIOPSY CASES (1995-2001)

A.Laurinavičius, G.Šalkus

Summary

Key words: children, glomerulopathy, glomerulonephritis, incidence, minimal change disease, focal segment glomerulosclerosis, membranous nephropathy, IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, renal biopsy, kidney disease.

A retrospective study of 157 native kidney biopsies, investigated at the National Centre of Pathology during 1995–2001 period, was carried out. Primary glomerulopathies constituted 104 cases (71.7% of all 145 informative biopsies). Non-informative biopsies (12) constituted 7.6%. The most frequent glomerulopathy was IgA nefropathy (32.7%), especially commonly diagnosed (40.6%) in the children older than 10 years of age. Membranoproliferative glomerulonephritis was a rare entity (6.7%) in contrast to previously reported high incidence (22,6%) in Lithuanian biopsy data where adults predominated. Diffuse endocapillary proliferative (acute postinfectious) glomerulonephritis constituted 9,6% of the glomerulopathies and was significantly more frequent in the 10-year-olds or younger (17.5 versus 4.7%, P=0.04). Five cases (4.8%) of extracapillary proliferative glomerulonephritis were diagnosed – all of them in 12-16-year-old patients. Incidence of minimal change disease (12.5%) and focal segmental glomerulosclerosis (16.3%) was presumably related to the pecularities in the renal biopsy indications in the setting of childhood nephrotic syndrome. No reliable evidence of the relative increase of these two glomerulopathies during the period or in the group older patients was obtained. Only one case of membranous nephropathy (1.0%) was diagnosed during the period.

Gauta 2002-09-24

MINIMALIŲ POKYČIŲ NEFROZINIS SINDROMAS

R.ČERKAUSKIENĖ
Respublikinė Vilniaus universitetinė vaikų ligoninė

Raktažodžiai*: minimalių pokyčių nefrozinis sindromas, vaikai, etiologija, patogenezė, klinika, komplikacijos, gydymas.*

Santrauka

Straipsnyje pateikiama glausta vaikų minimalių pokyčių nefrozinio sindromo (MPNS) etiopatogenezės, klinikinių simptomų, ligos atkryčių rizikos faktorių, galimų tromboembolinių ir infekcinių komplikacijų apžvalga. Pateikiama diferenciacija nuo kitų nefrozinio sindromo formų. Nurodomos naujausios įvairių autorių rekomenduojamos gydymo schemos. MPNS - dažniausia vaikų nefrozinio sindromo forma. Svarbiausi klinikiniai ligos požymiai – viso kūno patinimai, neretai dėl to vaikas pirmiausia patenka pas akių gydytoją ar alergologą; proteinurija > 3 g/l; hipoalbuminemija < 25 g/l; padidėjęs lipidų kiekis kraujyje; hiperkoaguliacija. Daugiausia serga 1-6 metų vaikai, dažniau berniukai. Ligos etiologija nėra aiški. Apie 60-80% atvejų būna ligos atkryčiai, kurių dažnumo rizika siejama su jaunu vaiko amžiumi, mažu baltymo kiekiu kraujyje, proteinurijos išnykimo greičiu. Priklausomai nuo atsako į gliukokortikoidus, skiriamos kelios MPNS formos: dažnai recidyvuojantis, nuo steroidų priklausomas ir steroidams atsparus. Dažniausiai pasitaiko tromboembolinės ir infekcinės komplikacijos. Ligos prognozė paprastai būna gera.

ĮVADAS

Minimalių pokyčių nefrozinis sindromas (MPNS), dar vadinamas idiopatiniu, lipoidine nefroze arba minimalių pokyčių nefropatija – dažniausia vaikų nefrozinio sindromo (NS) forma, pasitaikanti net 76,4% visų NS atvejų (1, 10).

Etiologija nėra aiški. Manoma, kad liga gali būti susijusi su žmogaus leukocitų antigenų (HLA, *human leukocyte antigen*, angl.) sistema, T ląstelių disfunkcija. Svarbiausi ligos klinikiniai požymiai - proteinurija > 3 g/l, (>40 mg/m² kūno paviršiaus ploto/val.; proteinurija selektyvi, t. y. 80% atvejų - albuminurija), hipoalbuminemija < 25 g/l, hiper- ir dislipidemija, hiperkoaguliacija, masyvus kūno patinimas. Apie 60-80% vaikų liga recidyvuoja. Kodėl vieniems vaikams liga dažnai recidyvuoja, atkryčiai kartojasi dažnai, kitiems remisija trunka keletą metų? Recidyvų dažnį bandoma sieti su vaiko amžiumi, žemu baltymo kiekiu kraujyje, remisijos periodo trukme iki naujo recidyvo. Gydymas gliukokortikoidais dažniausiai efektyvus. Jeigu MPNS dažnai recidyvuoja (DRNS) ar yra nuo steroidų priklausomas (SPNS), skiriami imunosupresiniai vaistai (ciklofosfamidas, chlorambucilis, ciklosporinas). Bandoma gydyti levamizoliu. Palyginus su kitomis glomerulopatijomis, retai išsivysto inkstų funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperlipidemijos (cholesterolio, trigliceridų, mažo tankio lipidų), padidėjusio trombocitų skaičiaus, koaguliacijos suaktyvėjimo ir hipervolemijos galimos tromboembolinės komplikacijos, ypač DRNS atveju. Mažas baltymų kiekis kraujyje, ypač imunoglobulinų, gydymas imunosupresantais labai padidina infekcijų riziką.

Tarptautinių vaikų inkstų ligų tyrimų duomenimis (*International Study of Kidney Disease in Children*, 1981) per metus MPNS randamas 2-7/100 000 vaikų iki 18 metų (1, 2, 3, 4), dažniau serga 1-6 metų vaikai (4, 8).

MPNS dažniau serga berniukai negu mergaitės, atitinkamai kaip 2:1 (8, 9, 23, 26). Kai kurie šaltiniai nurodo, kad net 2/3 visų sergančiųjų MPNS yra berniukai (1). Steroidams jautrus nefrozinis sindromas (SJNS) 4 kartus dažnesnis nei steroidams atsparus NS. Pastebėtas etninių grupių skirtumas. Manoma, kad lemiamą reikšmę turi genai (8). Paprastai atokioji išeitis būna gera (10, 11, 12).

ETIOLOGIJA

Ligos etiologija ir patogenezė iki šiol nėra aiški. Genetinė dispozicija siejama su HLA sistema. Įdomu, kad randamos skirtingos alelės įvairiose šalyse, atsakingos už ligos tikimybę ir atkryčio dažnumą netgi skirtinguose tos pačios šalies regionuose (13, 14, 15). Kai kurie autoriai mano, kad HLA nustatymas gali padėti nuspėti, ar bus sėkmingas gydymas alkilinančiais preparatais (13).

Ligos patogenezėje svarbus vaidmuo tenka imuninei sistemai: padidėjęs T ląstelių aktyvumas (pa-

cientai, sergantys Hodžkino liga, turi didesnę riziką NS išsivystyti), sutrikusi Th_1/Th_2 pusiausvyra, padidėjusi IL-8, IL-13, TNFα (tumoro nekrozės faktorius) koncentracija kraujo serume, Th_2 citokinų gamyba. Tačiau kodėl išlieka normalus IL-12? J.Masalskienė savo daktaro disertacijoje tyrė citokinų, dalyvaujančių uždegiminiame inkstų procese, įtaką glomerulonefrito patogenezei, aktyvumui bei baigčiai. Buvo rastas nepakitęs IL-6 kiekis kraujyje, bet padidėjęs jo išsiskyrimas su šlapimu SJNS sergantiems vaikams. Pateikiama išvada, kad nereikėtų sieti klinikinių ir laboratorinių pokyčių su IL- 6 pokyčiais, esant SNJS (20). Kodėl sutrinka T limfocitų pusiausvyra, kurie veiksniai sutrikdo glomerulinę filtraciją, lieka neaišku (9, 17, 18, 19).

Žinomas ryšys su alerginėmis ligomis, manoma, kad Ig E padidėjimas galėtų būti sutrikusios organizmo imunoreguliacijos atspindys (16).

Aprašyta nemažai atvejų, kai NS išsivystė po vabzdžių įkandimo, vakcinacijų ar infekcijos (21, 22).

PATOGENEZĖ

Glomerulų pralaidumas

Didelis glomerulų pralaidumas albuminui (taip vadinama selektyvi proteinurija) siejamas su glomerulų filtracijos barjero (GFB), kurį sudaro kraujagyslių endotelis, glomerulų pamatinė membrana ir visceralinio epitelio ląstelės (podocitai) neigiamo krūvio netekimu. Tuomet taip pat neigiamą krūvį turintys mažo molekulinio svorio baltymai nebesulaikomi ir filtruojami. Tai sąlygoja hiperalbuminuriją, hipoalbuminemiją. Dėl to sumažėja plazmos onkotinis slėgis, didėja transkapiliarinė plazmos vandens filtracija, formuojasi **edemos** (9, 27).

Glomerulų pralaidumas padidėja ir dėl tam tikrų cirkuliuojančių plazmoje proteinurijos mediatorių išsiskyrimo (28) bei struktūrinių glomerulų epitelio ląstelių (podocitų) pokyčių (29).

Patinimų atsiradimas aiškinamas sutrikusia Na ekskrecija, Na/K apykaitos sutrikimu distaliniuose glomerulų kanalėliuose, Na/Li kotransporto padidėjimu. Daugiau plazmos vandens patenka į intersticinį audinį, atsiranda antrinė **hipovolemija**, lydima ortostatinės hipotenzijos, tachikardijos, periferinių kraujagyslių spazmo, pilvo skausmo, viduriavimo, oligurijos ir kartais ūmaus inkstų funkcijos nepakankamumo (25, 24).

Elektrolitų pokyčiai

Įdomu, kad kai kuriems pacientams būna hiponatremija (žinoma kaip pseudohiponatremija). Manoma, kad tai susiję su žymiai padidėjusiu lipidų kiekiu kraujyje. Hiponatremija ir hemokoncentracija - geriausi sumažėjusio ekstraceliulinio tūrio rodikliai (24).

Bendras Ca kiekis dažnai būna sumažėjęs, nors jonizuotas Ca kraujyje būna normalus. Ši disproporcija atsiranda dėl mažo su baltymais surišto Ca kiekio. Neseniai atlikti tyrimai parodė, kad kaulų homeostazės pokyčiai vaikams gydant trumpu steroidų kursu buvo laikini ir nesutrikdė vaikų augimo (30).

Albuminų metabolizmas

Manoma, kad sergant NS albuminų sintezė kepenyse sumažėja, būna blogas atsakas į hipoalbuminemiją. Dėl didelio glomerulų pralaidumo netenkama ne tik albuminų, bet ir kitų plazmos baltymų, pvz., imunoglobulinų. Dėl to padidėja infekcijų rizika, gali sutrikti vaikų mityba bei augimas (9).

Krešėjimo sistema

Žemas antitrombino III bei plazminogeno kiekis (netenkama su šlapimu), kraujo sutirštėjimas (Ht padidėjimas), VII, VIII, X, I krešėjimo faktorių bei trombocitų skaičiaus ir agregacijos padidėjimas didina tromboembolinių komplikacijų riziką (9, 31, 32).

Aprašyti plaučių arterijos trombozės bei embolijos, smegenų sagitalinio sinuso, giliųjų kojų venų, žarnų pasaito arterijų trombozių atvejai (32).

Lipidų apykaitos sutrikimas

Sutrikęs lipidų metabolizmas yra vienas iš NS požymių. Jis pasireiškia padidėjusiu bendro cholesterolio, mažo tankio (MTL), labai mažo tankio lipidų (LMTL) bei lipoproteino a (Lp a), trigliceridų kiekiu kraujyje. Visi šie lipidai vadinami aterogeniniais. Hipoalbuminemija, hipovolemija stimuliuoja lipoproteinų sintezę kepenyse. Padidėjęs cholesterolio kiekis atvirkščiai proporcingas albumino kiekiui kraujyje (9). Trigliceridų padidėjimas siejamas su sumažėjusia lipolize LMTL plazmoje dėl žemo plazmos lipoproteinlipazės aktyvumo. Tyrimai parodė, kad Lp a kiekis kai kuriems vaikams lieka padidėjęs pasveikus ir taip padidina trombozių, aterosklerozės ir ilgainiui kardiovaskulinių ligų riziką (33, 34, 35).

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Ligos pradžioje vaikai skundžiasi nuovargiu, pablykšta. Dauguma tėvų atkreipia dėmesį į tamsesnį, koncentruotą, putojantį šlapimą, sumažėjusį išskiriamą jo kiekį. Kūno patinimai – pirmas klinikinis požy-

mis, į kurį atkreipiamas dėmesys. Neretai dėl to vaikas pirmiausia patenka pas akių gydytoją ar alergologą. Vis stiprėjantis kūno patinimas sąlygoja skysčio pleuroje, pilvo ertmėje, odos įtrūkimų (strijų) atsiradimą. Arterinis kraujo spaudimas (AKS) dažniausiai būna normalus, nors 14% padidėja ligos pradžioje (9). Dėl hipovolemijos gali vystytis ortostatinė hipotenzija. Neretai vaikams skauda pilvą (24, 25).

MPNS reikia diferencijuoti nuo kitų ligų, kurioms būdingas nefrozinis sindromas – židininės segmentinės glomerulosklerozės (klinika ir vaiko amžius panašūs ligos pradžioje); membranoproliferacinio glomerulonefrito; membraninės nefropatijos (dažniau serga vyresni nei 6 metų vaikai); įgimto NS; paveldimų (Alporto sindromas) ir sisteminių ligų (amiloidozė, raudonoji vilkligė). Kartais NS gali būti ir sergant poinfekciniu glomerulonefritu, sifiliu, tuberkulioze (1, 7, 9).

MPNS GYDYMAS

Dažniausiai MPNS gydymas kortikosteroidais būna efektyvus; pagal tai, koks yra atsakas, nustatyta keletas apibrėžimų, kurie padeda tolimesnio gydymo taktikai (1 lentelė). Prieš gydymą inkstų biopsija paprastai neatliekama (5). Jei remisija nepasiekiama, NS lydi nefritinis sindromas (hematurija, padidėjęs kraujo spaudimas, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis), rekomenduojama atlikti inkstų biopsiją (37). Histologiniame preparate paprastai būna minimalūs pokyčiai glomeruluose, elektroniniu mikroskopu matomas podocitų kojyčių susiliejimas ar išnykimas.

Daugybė studijų parodė, kad NS gydyti būtina (38). Gydymas paremtas šiais principais (APN, 1994):

Būtina imunosupresija ir kt. (albumino infuzijos, diuretikai, antikoaguliantai) gydymas.

Kiek įmanoma greičiau pasiekti remisiją dėl galimų komplikacijų rizikos.

Užkirsti kelią recidyvams.

Gydymas turi būti kiek įmanoma mažiau toksiškas.

1. Prednizolonas (P)

Pagrindinis vaikų NS gydymas paremtas gliukokortikoidų (P) terapija. Remiantis aukščiau išvardytais principais buvo bandoma surasti optimaliausią gydymo prednizolonu kursą, ypač gydant pirmąjį epizodą (2, 26, 39, 40). Hodson E.M. ir kt. (*Cochrane database*) (38) atliko trylikos randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalizę. Penkių centrų palyginamasis tyrimas parodė, kad ilgesnis (3 mėn.) pradinio epizodo gydymo P kursas, lyginant su trumpesniu (2 mėn.) žymiai sumažino recidyvų riziką per 12-24 mėn. be neigiamų pasekmių. Buvo padaryta išvada, kad pirmas ligos epizodas turėtų būti gydomas nuo 3 iki 6 mėnesių. Siūloma standartinė (APN, 1994-1998) pirmojo ligos epizodo ir recidyvų gydymo P schema pateikta 2 lentelėje.

Jeigu po 4 savaičių proteinurija neišnyksta, kalbama apie steroidams atsparų NS. Taikoma metilprednizolono pulsinė terapija (9, 43) (3 lentelė).

Dažnai recidyvuojantis NS, ypač nuo steroidų priklausomas NS, ilgai gydomas P, todėl neretai atsiranda nepageidaujamas steroidų poveikis: kušingoidinio tipo veido bei sprando sustorėjimas, odos įtrūkimai, nutukimas, padidėjęs AKS, katarakta, osteoporozė, mažaūgystė, skrandžio opa ir psichoemociniai sutrikimai.

2. Citotoksiniai preparatai

Daugiau kaip trisdešimt metų dažnai recidyvuojančio (SJNS) gydymui buvo taikomi ciklofosfamidas ir chlorambucilis. Buvo atlikta 38 centrų gydymo protokolų metaanalizė, išnagrinėti 1504 vaikų gydymo protokolai (K.Latta, C. von Schnakenburg, J.Ehrich, 2001) (41).

Išvados:

Kumuliacinė vaistų dozė buvo aukštesnė vaikams, sirgusiems DRNS, negu SPNS.

Mirtingumo dažnis siekė apie 1%.

Leukopenija atsirado 1/3 vaikų.

1 lentelė.* Minimalių pokyčių nefrozinio sindromo apibrėžimai. *(pagal APN* nefrozės tyrimus, 1994 ir tarptautinės vaikų inkstų ligų asociacijos nuostatas, 1981).

Dalinė remisija	Visi NS simptomai išnyko, liko proteinurija <40 mg/m^2/val.
Visiška remisija	Visi NS simptomai išnyko, proteinurija <4 mg/m^2/val.
Recidyvas	Proteinurija >40 mg/m^2/val. tris dienas iš eilės
Dažnai recidyvuojantis nefrozinis sindromas (DRNS)	Mažiausiai du recidyvai per 6 mėn. arba 4 recidyvai per 12 mėn.
Nuo steroidų priklausomas nefrozinis sindromas (SPNS)	Kai yra 2 iš eilės greiti recidyvai, t.y. gydant pradieniui arba po 14 dienų, nutraukus gydymą, arba 2 greiti recidyvai iš keturių per 6 mėn.

* ***Arbeitsgemeischaft für pädiatrische Nephrology (APN).***

***2 lentelė.* Standartinė gydymo prednizolonu schema.**

Pradinis epizodas	60 mg/m^2/p arba 2 mg/kg/p (didžiausia 80 mg/p), padalinta α3 dalis. Trukmė - 6 sav.	Po to 40 mg/m^2/48 val. arba 1,3 mg/kg/48 val. Trukmė - 6 sav.
Recidyvas	60 mg/m^2/p arba 2 mg/kg/p (didžiausia 80 mg/p), padalinta α3 dalis iki trijų normalių šlapimo tyrimų arba 4 sav.	Po to 40 mg/m^2/48 val. arba 1,3 mg/kg/48 val. Trukmė - 4 sav.

Sunki bakterinė infekcija išsivystė 1,5% vaikams, gydytiems ciklofosfamidu ir 6,8 % chlorambuciliu gydytiems.

Rekomenduojama: gydyti ciklofosfamidu 2-3 mg/kg/parą. Standartinio gydymo trukmė - 8-12 savaičių. Chlorambucilis dėl didesnio pašalinio poveikio turėtų būti antro pasirinkimo vaistas.

3. Ciklosporinas A (Cy A)

Literatūros duomenimis, apie 30% pacientų po gydymo citostatiniais vaistais NS vis tiek recidyvuoja (5, 42, 44). Tuomet rekomenduojamas gydymas Cy A, kuomet 80-90% vaikų pasiekiama remisija. Deja, nutraukus gydymą net 90 % ligonių vėl recidyvuoja NS. Rekomenduojama saugi Cy A dozė - 100-150 mg/m^2 (5 mg/kg kūno svorio).

Cy A pašalinis poveikis: hipertonija, dantenų hiperplazija, hipertrichozė, polinkis į hiperurikemiją, retai pasitaikančios hipomagnezemija ir kepenų funkcijos sutrikimas. Siekiant išvengti šių reiškinių, rekomenduojama Cy A koncentracija kraujo serume 80-160 ng/ml (atliekant vaisto koncentracijos kraujyje matavimą kas 12 val. monokloninių radioizotopų tyrimų būdu). Gydant vaikus Cy A, rekomenduojama galimą nefrotoksinį vaisto poveikį kontroliuoti atliekant inkstų biopsiją. Normalus kreatinino kiekis kraujyje dažnai neatspindi pokyčių inkstuose (44).

4. Levamizolis

Gydymas levamizoliu kaip T ląstelių stimuliatoriumi pradėtas nuo 1980 metų. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, siūloma skirti levamizolį 1,5-4 mg/kg/parai du kartus per savaitę. Gydoma 1-18 mėnesių. Remisija paprastai pasiekiama 60-80% atvejų. Vienintelis nepageidaujamas vaisto poveikis – nuo dozės priklausoma neutropenija (9).

3 lentelė. **Rekomenduojamas nefrozinio sindromo gydymas pagal Salcedo et al. (9).**

	Dozės ir gydymo trukmė
I Kortikosteroidai	
Prednizolonas	2 mg/kg/d. per os 6 sav., po to 2 mg/kg pradieniui 6 sav.
Metilprednizolonas	10-30 mg/kg αveną per 30 min pradieniui iki 4-6 dozių (maksimali dozė parai – 1,000 mg)
II Kiti preparatai	
Ciklofosfamidas	3 mg/kg/d. per os 8 sav. arba 2 mg/kg/d. per os 12 sav.
Chlorambucilis	0,1-0,3 mg/kg/d. per os 8 sav.
Ciklosporinas A	5-7 mg/kg/d. mažiausiai 8 sav.
Levamizolis	1,5-4,0 mg/kg per os du kartus per savaitę 1-18 mėn.
Antikoaguliantai	acetilsalicilo rūgštis 2 mg/kg pradieniui; dipiridamolis 5-10 mg/kg/d., dozę dalijant α3dalis
III Papildomas gydymas	
Režimas ir dieta	normalus aktyvumas; bedruskė dieta
Diuretikai	furozemidas 1-2 mg/kg kas 4 h per os
Albuminas	albumino infuzija 1g/kg per 3 val., po to furozemidas 1-2 mg/kg; kartoti kas 6 h 1-2 d.

5. Antikoaguliantai

Hiperlipidemija, dislipidemija ir hiperkoaguliacija – dažni metaboliniai sutrikimai sergantiems NS, dėl kurių galimos tromboembolinės komplikacijos. Hiperkoaguliaciją didina ir gydymas gliukokortikoidais. Dėl šių išvardytų priežasčių rekomenduojamas gydymas antikoaguliantais: acetilsalicilo rūgštimi, dipiridamoliu, žuvų taukais.

Rekomenduojama acetilsalicilo rūgšties dozė – 2 mg/kg kas antrą dieną, dipiridamolis skiriamas po 5-10 mg/kg parai, dozę dalijant į 3 dalis. Gydoma mažiausiai 8 savaites (9). Dietos papildymas žuvų taukais, kuriuose daug ilgų grandinių omega-3-polinesočiųjų riebalų rūgščių, sumažina LMTL sintezę kepenyse, tuo būdu sumažina plazmos trigliceridų koncentraciją, mažina kraujo klampumą ir trombocitų agregaciją (6).

6. Diuretikai

Gydymas diuretikais nėra būtinas daugeliui vaikų, sergančių NS. Skiriamas tik tuo atveju, kai yra ryškus skysčių perteklius organizme ir ryškios edemos. Rekomenduojamos furozemido dozės: 1-2 mg/kg per os kas 4 val. Taip pat rekomenduojami tiazidiniai diuretikai.

7. Albuminas

Taikomas, kai yra ryškios viso kūno edemos, skystis pilvo ertmėje ir pleuroje, kvėpavimo sutrikimai, labai žema serumo albumino koncentracija. Paprastai skiriama albumino dozė – 1 g/kg – turėtų būti sulašinama per 3 val. Po to į veną suleidžiama furozemido. Šią procedūrą galima kartoti 2-3 kartus per dieną stacionaro sąlygomis. Dėl per greitos albumino infuzijos galima skysčių perkrova, hipertenzija ir širdies veiklos sutrikimai. Būtina stebėti dėl alerginių reakcijų.

Bendrai rekomenduojamas nefrozinio sindromo gydymas pateikiamas 3 lentelėje.

PROGNOZĖ

Prognozė paprastai gera. Tik apie 3% vaikų išsivysto steroidams atsparus nefrozinis sindromas. Inkstų funkcija blogėja mažiau nei 1% pacientų. Dažniausia mirties priežastis – infekcinės komplikacijos (9).

Literatūra

1. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 1981;20(6):765-71.

2. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 1978;13(2):159-65.

3. Chesney R.W. The idiopathic nephrotic syndrome. Curr Opin Pediatr. 1999;11(2):158-61.

4. Kher K.K, Sweet M., Makker S.P. Nephrotic syndrome in children. Curr Probl Pediatr. 1988;18(4):197-251.

5. Brodehl J. Nephrotisches Syndrom bei Glomerularer Minimallasion und fokal segmentaler Glomerulosklerose. Manuale nephrologicum 1994, VIII, 2.6.1.

6. Heemskerk J.W., Vossen R.C., van Dam-Mieras M.C. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. Curr. Opin.Lipidol. 1996, (7): 24-29.

7. Bonilla-Felix M., Parra C., Dajani T., Ferris M., Swinford R.D., Portman R.J., Verani R. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. Kidney Int. 1999;55(5):1885-90.

8. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., Fitzpatrick M.M. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. Pediatr Nephrol. 2001;16(12):1040-4.

9. Salcedo J.R., Thabet M.A., Latta K., Chan J.C. Nephrosis in childhood. Nephron. 1995; 71(4):373-85.

10. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatrics. 1984;73(4):497-501.

11. Zurowska A., Balasz I., Zagozdzon I., Marczak E., Long- term study of unselected MCNS in children. Pediatr. Nephrol 14: C 69, P 91.

12. Mak S.K., Short C.D., Mallick N.P. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(11):2192-201.

13. Konrad M., Mytilineos J., Ruder H., Opelz G., Scharer K. HLA-DR7 predicts the response to alkylating agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1997;11(1):16-9.

14. Dippell J., Wonne R. Atopie, HLA-system und steroidsensibles nephrotisches Syndrom im Kindesalter Monatsschr Kinderheilkd. 1981;129(12):684-7.

15. Karabay-Bayazit A., Noyan A., Bayazit Y., Ozel A., Anarat A. HLAs in children with minimal change disease and other types of nephrotic syndrome in the southern part of Turkey. Turk J Pediatr. 2001;43(1):24-8.

16. Lin C.Y., Lee B.H., Lin C.C., Chen W.P. A study of the relationship between childhood nephrotic syndrome and allergic diseases. Chest. 1990;97(6):1408-11.

17. Sahali D., Pawlak A., Valanciute A., Grimbert P., Lang P., Remy P., Bensman A., Guellen G. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. J Am Soc Nephrol. 2002;13(5):1238-47.

18. Valančiūtė A., Kaltenis P., Jankauskienė A., Čerkauskienė R., Firantienė R., Tamošiūnas V., Sahali D. Alterations assotiated with minimal change nephrotic syndrome. Acta medica Lithuanica.2001.T. 8, Nr. 2.

19. Stefanovic V., Golubovic E., Mitic-Zlatkovic M., Vlahovic P., Jovanovic O., Bogdanovic R. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1998;12(6):463-6.

20. Masalskienė J. Vaikų, sergančių ūminiu postreptokokiniu glomerulonefritu ir steroidams jautriu nefroziniu sindromu, interleukino-6 pokyčių tyrimai. Daktaro disertacija. Kaunas, 2002.

21. Tasic V. Nephrotic syndrome in a child after a bee sting. Pediatr Nephrol. 2000;15(3-4):245-7.

22. Blowey D.L. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection. Pediatr Nephrol. 1996;10(4):507-8.

23. Yap H.K., Han E.J., Heng C.K., Gong W.K. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2001;16(12):1049-52.

24. Amil B., Santos F., Ordonez F.A., Martinez V., Malaga S. Severe acute abdominal pain in a patient with steroid- sensitive idiopathic nephritic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2002.

25. Orth S.R., Ritz E. Nephrotic syndrome. Internist (Berl). 1998;39(12):1246-52.

26. Constantinescu A.R., Shah H.B., Foote E.F., Weiss L.S. Predicting first- year relapses in children with nephritic syndrome. Pediarics, 200. Vol. 105(3): 492-495.

27. Vande Walle J.G., Donckerwolcke R.A. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2001;16(3):283-93.

28. Garin E.H. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2000;14(8-9):872-8.

29. Smoyer W.E., Mundel P. Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome. J Mol Med. 1998;76(3-4):172-83.

30. Kano K., Hoshi M., Nishikura K., Yamada Y., Arisaka O. Skeletal effects of short-term prednisolone therapy in children with steroid-responsive nephritic syndrome. Clin. Exp. Nephrol. (2001) 5: 40-43.

31. Tkaczyk M., Owczarek D., Puczko-Nogal B., Makosiej R., Rogowska-Kalisz A., Ptasnik W., Finke D. Activation of coagulation cascade in children during an idiopathic nephrotic syndrome relapse Pol Merkuriusz Lek. 2000;8(46):226-7.

32. Lilova M.I., Velkovski I.G., Topalov I.B. Thromboembolic complications in children with nephritic syndrome in Bulgaria (1974-1996). Pediatr. Nephrol. (2000) 15: 47- 78.

33. Garnotel R., Roussel B., Pennaforte F., Randoux A., Gillery P. Changes in serum lipoprotein(a) levels in children with corticosensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1996;10(6):699-701.

34. Nakahara C., Kobayashi K., Hamaguchi H., Kanemoto K., Kashiwagi R., Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1999;13(8):657-61

35. Warwick G. L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant (1993) 8: 385- 396.

36. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98(4):561-4.

37. Gulati S., Sharma A.P., Sharma R.K., Gupta A., Gupta R.K. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? Pediatr Nephrol. 2002;17(6):404-8.

38. Hodson E.M., Knight J.F., Willis N.S., Craig J.C._Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001533.

39. Brodehl J., Krohn H.P., Ehrich J.H. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoid nephrosis): cooperative studies of the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN). Klin Padiatr. 1982;194(3):162-5.

40. Takeda A., Takimoto H., Mizusawa Y., Simoda M. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2001;16(11):888-93.

41. Latta K., von Schnakenburg C., Ehrich J.H. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in

children. Pediatr Nephrol. 2001;16(3):271-82.

42. Brodehl J. In what order should one introduce cyclophosphamide or chlorambucil, cyclosporine or levamisole in a child with steroid-dependent frequently relapsing nephrotic syndrome? Pediatr Nephrol. 1993;7(5):514.

43. Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D., Lemley K.V., Eddy A., Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics. 2000;105(6):1242-9.

44. Inoue Y., Iijima K., Nakamura H. Two - year cyclosporine treatment in children with teroid- dependent nephritic syndrome. Pediatr. Nephrol.1999 (13): 33-38.

MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME

R.Čerkauskienė

Summary

Key words: minimal changes nephrotic changes, children, ethiopathogenesis, clinical features, complication, treatment.

A short review on the minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is given in the article. Etiopathogenesis, clinical symptomes, relapse risk factors, possible thromboembolic and infectious complications are described. Differentiation from other forms of the nephrotic syndrome (NS) as well as the newest treatment schemes are presented. MCNS is the most common form of the NS in children. Main clinical symptoms and signs are edema, proteinuria > 3 g/l, hypoalbuminemia < 25 g/l, hyperlipidemia, signs of hypercoagulation. The disease presents itself most commonly at the age of 1 to 6 years. Boys suffer from it more often than girls. Etiology of the disease is unknown. In 60-80% of cases the MCNS recurs. Risk factors of relapses are young age, low serum protein level, relapse rate. Several forms of the MCNS are distinguished depending on the response to steroid therapy: frequently relapsing, steroid – dependent and steroid – resistant. Most common complications are infectious and thromboembolic events. The outcome of the disease is usually good.

Gauta2002-09-16

MEMBRANINĖ NEFROPATIJA (Apžvalginis straipsnis)

I.BUMBLYTĖ

Kauno medicinos universiteto Nefrologijos klinika

Raktažodžiai: *membraninė nefropatija, etiologija, patogenezė, patomorfologija, klinika, gydymas, prognozė.*

Santrauka

Straipsnyje pateiktas dabartinis požiūris į membraninės nefropatijos priežastis ir patogenezę, aprašyti morfologiniai pokyčiai inkstuose, apžvelgtos įvairios gydymo schemos bei jų efektyvumas, pateiktos gydymo rekomendacijos pagal ligonių rizikos grupes.

ĮVADAS

Membraninė nefropatija ir židininė segmentinė glomerulosklerozė yra dvi dažniausios nefrozinio sindromo priežastys suaugusiems (2, 17). Terminas "membraninė nefropatija" visų pirma atspindi histologinius pokyčius, matomus šviesiniu mikroskopu. Tai sustorėjusi glomerulų bazinė membrana be ląstelių proliferacijos ir infiltracijos. Kadangi dažniausiai uždegiminės reakcijos nebūna, todėl vadinama nefropatija, o ne nefritu.

ETIOLOGIJA

70-80% atvejų membraninės nefropatijos priežastis išlieka neaiški. Tokią nefropatiją vadiname idiopatine. 20-30% atvejų priežastis nustatoma, ir tada nefropatiją vadiname antrine.

Antrinės membraninės nefropatijos priežasčių yra daug ir įvairių (1 lentelė). Daugeliu atvejų (pvz., sergant hepatitu B, tiroiditu) glomeruluose, imuninių kompleksų sudėtyje randami specifiniai antigenai. Tai įrodo neabejotiną ryšį tarp antrinės nefropatijos ir ją sukėlusios ligos (7). Kai kuriais atvejais priežastis išaiškėja tik po kelių mėnesių ar metų nuo membraninės nefropatijos klinikos pradžios. Tokia situacija dažna sergant įvairiomis vėžinėmis ligomis (7).

Antrinės membraninės nefropatijos priežastys skiriasi pagal amžiaus grupes. Vaikų amžiuje, nors ir retai, randamos membraninės nefropatijos, dažniau-

sia priežastis yra sisteminė raudonoji vilkligė. Membraninės formos lupus nefritas ypatingas tuo, jog ligos pradžioje dažnai nebūna ekstrarenalinių, vilkligei būdingų požymių, o serologinių tyrimų vilkligei nustatyti rezultatai būna neigiami (21, 38). Tokiu atveju reikėtų atlikti elektroninę mikroskopiją, kuri parodytų vilkligei būdingus specifinius tubuloretikulinius intarpus glomerulų endotelio ląstelėse (21, 38), arba reikia toliau stebėti ligonį laukiant, kol išryškės klinikiniai bei serologiniai požymiai.

Kita vaikų amžiuje sutinkama membraninės nefropatijos priežastis - tai hepatitas B, ypač dažna endeminėse zonose, kur yra daug asimptominių hepatito B viruso nešiotojų (22, 25, 26). Atlikus kraujo tyrimus, paprastai randamas normalus transaminazių kiekis, paviršinis hepatito B antigenas, antikūnai prieš šerdinį antigeną ir e-antigenas. Manoma, jog glomeruluose atsideda e-antigenas ir prieš jį susidarę antikūnai. Membraninei nefropatijai, sukeltai hepatito B, kaip ir vilkligės atveju, būdinga hipokomplementemija (44). Vaikams skirtingai nei suaugusiems dažnai spontaniškai išnyksta proteinurija (25). Gydymas kortikosteroidais yra kontraindikuotinas, nes tai gali sukelti viruso replikaciją ir lėtinį aktyvų hepatitą (25, 44). Rekomenduojamas priešvirusinis gydymas (26).

Vyresniame amžiuje (> 60 m.) dažniausia antrinės membraninės nefropatijos priežastis – vėžinės ligos (pvz., plaučių ar storosios žarnos vėžys). Manoma, jog vėžio antigenai atsideda glomeruluose, vėliau prie jų prisijungia antikūnai ir aktyvuojama komplemento sistema. Visa tai sukelia glomerulų epitelio ląstelių (podocitų) ir bazinės membranos pažeidimą (5). Įdomu tai, jog pašalinus ar išgydžius vėžinę ligą, pokyčiai glomeruluose regresuoja. Kadangi inkstų pažeidimas gali kliniškai pasireikšti anksčiau nei vėžys, todėl visus vyresnio amžiaus žmones su proteinurija ar nefroziniu sindromu reikia nuodugniai ir pakartotinai tirti dėl vėžio, ypač esant anemijai, slaptam kraujavimui iš virškinimo trakto, svorio kritimui. Padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (60-100 mm/h) nebūtinai susijęs su vėžiu. Jis būna padidėjęs net 20% ligonių su nefroziniu sindromu (5).

Antrinę membraninę nefropatiją gali sukelti ir kai kurie vaistai. 7% ligonių, gydomų penicillaminu, ir 1-3% gydomų aukso preparatais, randama membraninė nefropatija. Jos atsiradimo laikas gali svyruoti tarp 6-12 mėn. ir 3-4 m. nuo gydymo šiais vaistais pradžios (15, 16, 24). Membraninę nefropatiją gali sukelti cistinurijos gydymui skiriamas tioproninas. Nutraukus šiuos vaistus per pirmus mėnesius proteinurija gali toliau didėti, tačiau po 9-12 mėn., o retais atvejais tik po 2-3 m. proteinurija visai išnyksta (15, 16). Nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai paprastai sukelia minimalių pakitimų nefropatiją, tačiau diklofenakas gali sukelti ir membraninės nefropatijos vystymąsi (32).

1 lentelė. **Antrinės membraninės nefropatijos priežastys.**

Priežastys	Pavyzdžiai
Vėžiniai susirgimai	Plaučių, krūties, storosios žarnos, inkstų vėžys Leukemija Limfomos
Infekcinės ligos	Maliarija Hepatitai B ir C Sifilis
Vaistai	Penicilinas Aukso preparatai Kaptoprilis (retai)
Imuninės ligos	Sisteminė raudonoji vilkligė Tiroiditas Reumatoidinis artritas Sarkoidozė (retai)
Kitos	Lėtinė inksto transplantato atmetimo reakcija

Prie retesnių membraninės nefropatijos priežasčių priskiriamas sifilis, hepatitas C, sarkoidozė, Sjogreno sindromas, lėtinė transplantato atmetimo reakcija, kaptoprilis ir kitos (19, 33).

Membraninė nefropatija gali būti kartu su kitomis glomerulų ligomis, pvz., židinine glomeruloskleroze, diabetine nefropatija, IgA nefropatija (14, 39, 40). Išlieka neaišku, ar šios glomerulų ligos susijusios su membranine nefropatija, ar jos savarankiškos. Vis dažniau literatūroje aprašomi atvejai, kai jau esant membraninei nefropatijai išsivysto ir pusmėnulinis glomerulonefritas (iki 5% atvejų) (20, 34, 39).

Be glomerulų ligų kartais membraninė nefropatija būna lydima ūmaus intersticinio nefrito su antikūnais prieš kanalėlių bazinę membraną (23).

PATOGENEZĖ

Membraninę nefropatiją sukelia antigeno ir antikūnų kompleksai, kurie atsideda subepiteliniame tarpe, t.y. tarp podocitų ir glomerulų bazinės membranos. Kadangi šie kompleksai yra atskirti nuo glomerulų kapiliaruose cirkuliuojančio kraujo, todėl ir uždegiminės reakcijos (komplemento sistemos ir citokinų aktyvacijos) nebūna arba ji būna mažai išreikšta. Imuniniai kompleksai susidaro dviem keliais: 1) katijoninis antigenas, lengvai praeidamas anijoninį glomerulų bazinės membranos barjerą, patenka į subepitelinį tarpą, 2) susidaro cirkuliuojantys antikūnai prieš normaliai esantį subepiteliniame tarpe endogeninį antigeną (1,42). Manoma, jog idiopatinę memb-

raninę nefropatiją sukelia autoantikūnai prieš endogeninius antigenus subepiteliniame tarpe (1). Antrinės membraninės nefropatijos (pvz., lupus nefrito, hepatito B ir kt.) metu susidaro cirkuliuojantys antigenai ar antigeno-antikūno kompleksai, kurie kaupiasi ir mezangiume, ir subendoteliniame tarpe (12, 21, 37). Kas sukelia autoantikūnų gamybą idiopatinės membraninės nefropatijos metu, išlieka neaišku. Tyrinėjamos genų ir aplinkos poveikio galimybės.

PATOMORFOLOGIJA

Idiopatinės membraninės nefropatijos pradžioje glomerulai žiūrint šviesiniu mikroskopu atrodo nepakitę. Daugėjant imuninių kompleksų subepiteliniame tarpe, glomerulų kapiliarų sienelė atrodo vis storesnė ir nelygesnė. Imunofluorescentinės mikroskopijos metu matomi imuniniai kompleksai su IgG ir komplementu, išsidėstę granulėmis pagal glomerulų bazinę membraną. Tikslią imuninių kompleksų kaupimosi vietą galima nustatyti tik elektroniniu mikroskopu. Pagal tai skiriamos 4 idiopatinės membraninės nefropatijos vystymosi stadijos: I stadija - kai imuniniai kompleksai matomi ant glomerulų bazinės membranos; II stadija - kai kompleksai dalinai apgaubiami bazinės membranos; III stadija - kai jie pilnai inkorporuojami į bazinę membraną ir IV stadija - kai kapiliarų sienelė tampa difuziškai sustorėjusi. Gaila, tačiau dažniausiai koreliacijos tarp šių morfologinių stadijų ir klinikos nėra (7). Vienais atvejais imuninių kompleksų susidarymas ir atsidėjimas vyksta bangomis, kitais atvejais - pastoviai.

Remiantis vien morfologiniu vaizdu, nustatyti antrinės membraninės nefropatijos priežastį yra labai sunku. Pavyzdžiui, lupus nefrito atveju matysime imuninius kompleksus ne tik subepiteliniame, bet ir subendoteliniame tarpe, bus mezangiumo proliferacija, imunofluorescencija parodys ne tik IgG , bet ir kitų Ig buvimą. Taikant specialius antikūnus, galima nustatyti specifinius antigenus, pvz., embriogeninį vėžio antigeną.

KLINIKA

Net 60-70% atvejų membraninė nefropatija manifestuoja nefroziniu sindromu (proteinurija ≥ 3,5 g/d, hipoalbuminemija, patinimai, hipercholesterolemija). Kiti 30-40% atvejų pasireiškia asimptomine subnefrozine proteinurija (≤ 3,5 g/d) (7, 9). Tokie ligoniai išaiškinami atsitiktinai, nes jie nieko blogo nejaučia. Ligos pradžioje inkstų funkcija paprastai būna normali ir tik 10% atvejų aptinkama padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje. Be proteinurijos, šlapimo tyrime kartais randama ir mikrohematurija - apie 30-40% atvejų. Granuliuotieji cilindrai randami iki 10-20% atvejų. Hipertenzija, kaip ir inkstų nepakankamumas, retai būna ligos pradžioje - apie 10-20% atvejų (7).

Nefrozinis sindromas sergant membranine nefropatija dažnai būna labai sunkus ir komplikuotas. Skysčiai kaupiasi pilvo, pleuros bei perikardo ertmėse. Nuo 10 iki 30% atvejų išsivysto tromboembolinės komplikacijos, viena iš jų - inkstų venų trombozė (7). Nefrozinį sindromą lydinti antrinė hiperlipidemija (padidėjęs mažo tankio ir sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis) greitina aterosklerozės progresavimą.

DIAGNOSTIKA

Membraninę nefropatiją galima nustatyti tik atlikus inksto biopsiją ir histologinius tyrimus. Idiopatinė nefropatija diagnozuojama atmetus visas galimas antrinės nefropatijos priežastis (1 lentelė). Jei ligonio amžius yra tarp 20 ir 55 metų, tai didesnė idiopatinės nefropatijos tikimybė (7). Vyresniems nei 60 metų dažnai membraninė nefropatija būna sukelta vėžio (iki 20% atvejų), todėl visi tyrimai turi būti nukreipti šia linkme (krūtinės ląstos rentgenografija, mamografija, prostatos specifinio antigeno tyrimas, tyrimas dėl slapto kraujavimo iš virškinimo trakto). Įtariant kitas galimas antrinės nefropatijos priežastis, reikia tirti kraujyje komplemento sistemos profilį, antinuklearinius antikūnus, reumatoidinį faktorių, krioglobulinus, skydliaukės antikūnus, hepatito B paviršinį antigeną, antikūnus prieš hepatitą C.

IDIOPATINĖS MEMBRANINĖS NEFROPATIJOS NATŪRALI EIGA IR GYDYMAS

Parenkant gydymą, labai svarbu žinoti natūralią, t.y. negydomos ligos eigą. Kelių studijų (18, 31, 25) rezultatų apibendrinimas parodė, jog 5-20% sergančiųjų idiopatine membranine nefropatija būna spontaninė pilna proteinurijos remisija, 25-40% atvejų - dalinė remisija, kai proteinurija sumažėja iki 2 ir mažiau g per dieną. 14% ligonių liga progresuoja iki galutinės inkstų nepakankamumo stadijos per 5m., 35% - 10 m. ir 41% - 15 m.

Pritaikius pusiau kiekybinį metodą buvo sudarytas algoritmas, leidžiantis apskaičiuoti ligos progresavimo riziką (10, 28). Išaiškėjo, jog didžiausią prognostinę vertę turi pradinis kreatinino klirensas ir proteinurijos dydis bei jų kitimas per pirmuosius 6 sekimo mėnesius. Remiantis šiuo algoritmu buvo išskirtos 3

ligonių rizikos grupės: 1) mažos rizikos grupė, kai ligos nustatymo metu yra normalus kreatinino kiekis serume ir jo klirensas, o proteinurija < 3,5 g/d. Pilna remisija šioje grupėje ypač būdinga vaikams ir moterims; 2) vidutinės rizikos grupė, kai kreatinino kiekis ir klirensas yra normalus ar arti normos, o proteinurija 6 mėn. laikotarpyje svyruoja nuo ≥ 3,5 g/d iki 6 g/d; 3) didelės rizikos grupė, kai 6 mėn. laikotarpyje proteinurija išlieka ≥ 6 g/d, o kreatinino kiekis kraujo serume laikosi aukščiau normos ar net kyla. Papildomi šios grupės požymiai - tai hipertenzija ir biopsinėje medžiagoje randamas intersticiumo pažeidimas bei glomerulų sklerozė. Vyriška lytis ir vyresnis amžius (> 50 m.) taip pat susiję su bloga prognoze.

Kadangi kol kas nėra pakankamai duomenų, įrodančių ilgalaikės imunosupresijos efektyvumą gydant idiopatinę membraninę nefropatiją, o negydant daliai ligonių įvyksta spontaninė remisija, todėl rekomenduojama gydymą parinkti pagal rizikos grupes. Jei ligonis priskiriamas mažos rizikos grupei (asimptominė subnefrozinė proteinurija ≤ 3,5 g/d. su gera inkstų funkcija), imunosupresinis gydymas nerekomenduojamas (35, 41, 43)). 300 šios grupės ligonių sekimas parodė, jog tik mažiau nei 8% per 5 m. išsivystė inkstų nepakankamumas (7). Esant hipertenzijai siūloma skirti angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, kurie be arterinio kraujospūdžio mažina ir proteinuriją (7). Mažos rizikos ligonius reikia toliau periodiškai sekti dėl galimo ligos progresavimo.

Vidutinės rizikos ligonius su nefrozinio lygio proteinurija ≥ 3,5 g/d, tačiau be klinikos arba su patinimais, pilnai koreguojamais diuretikais, siūloma tik sekti, nes net iki 65% atvejų gali išsivystyti pilna ar dalinė remisija per 3 ar 4 metus (28, 35, 41). Ypač gera prognoze šioje grupėje pasižymi moterys, vaikai bei jaunuoliai su gera inkstų funkcija ir be glomerulų sklerozės bei intersticiumo pažeidimų (10). Imunosupresinį gydymą vidutinės rizikos ligoniams siūloma pradėti, kai nefrozinis sindromas tampa simptominiu (ryškūs patinimai, hiperlipidemija, proteinurija > 6-10 g/d.) ir kai padidėja kreatinino koncentracija kraujo serume (10, 35).

Didelės rizikos ligoniams, kuriems jau ligos pradžioje randamas sunkus nefrozinis sindromas, padidėjusi kreatinino koncentracija, glomerulų ir intersticiumo sklerozė, imunosupresinis gydymas rekomenduojamas iš karto. Ypač aktyviai siūloma gydyti vyresnius nei 50 m. vyrus su nefroziniu sindromu (10, 28).

Imunosupresiniam gydymui pirmiausia buvo pradėti skirti kortikosteroidai, tačiau daugelio studijų rezultatai parodė, jog gydymas vien tik kortikosteroidais nėra pakankamai efektyvus (9, 11). Dabar vis daugėja duomenų, įrodančių, jog geresni rezultatai gaunami skiriant kortikosteroidus su citotoksiniais vaistais (4, 20, 30). Citotoksiniai vaistai gali greičiau sukelti remisiją ir taip sumažinti glomerulų pažeidimą ūmioje ligos stadijoje. Kuo greičiau pasiekiama remisija, tuo greičiau koreguojami lipidų apykaitos ir krešumo sutrikimai, gerėja ilgalaikė ligos prognozė.

Vadovaujant garsiam italų nefrologui Ponticelli buvo atlikta daug randomizuotų studijų, kurios parodė, jog ligos pradžioje paskyrus 6 mėnesių gydymo kursą kortikosteroidais ir citotoksiniais vaistais po 10 metų statistiškai reikšmingai padaugėjo remisijos ir sumažėjo inkstų nepakankamumo atvejų (31): galutinis inkstų nepakankamumas buvo 40% negydytų ligonių ir tik 8% gydytų, remisija - 88% gydytų ir 47% negydytų ligonių.

Ponticelli pasiūlė keletą gydymo schemų: 1) gydymo pradžioje metilprednizolono pulsai po 1 g į veną 3 dienas iš eilės, po to vieną mėnesį per os skirti prednizoloną (0,5 mg/kg), kitą mėnesį - chlorambucilą (0,2 mg/kg) ir t.t. Kurso trukmė - 6 mėnesiai; 2) ciklofosfamidas per os 1,5 mg/kg/d. ir prednizolonas 60-100 mg kas antra diena. Kurso trukmė - iki 12 mėn.

Vis daugėja nuomonių, jog intraveninis ciklofosfamidas yra mažiau efektyvus nei peroralinis (7), tačiau galutinių įrodymų dar nėra. Nuomonės skiriasi ir dėl idiopatinės membraninės nefropatijos gydymo, kai jau yra lėtinis inkstų nepakankamumas. Prospektyvinė randomizuota 26 ligonių studija parodė, jog kreatinino koncentracijai pasiekus 202-238 μmol/l, o proteinurijai - 11-12,5 g/d., gydymas nei prednizolonu, nei prednizolonu su intraveniniu ciklofosfamidu ligos progresavimo nesustabdo (13). Kuo toliau pažengusi liga, tuo mažesnis citotoksinių vaistų efektas.

Vis plačiau idiopatinės membraninės nefropatijos gydymui naudojamas ciklosporinas. Kol dar nėra galutinių duomenų, rekomenduojama skirti tik ciklosporiną tada, kai nėra atsako į paskirtą adekvatų gydymą citotoksiniais vaistais (8, 27). Ciklosporiną siūloma skirti 6-12 mėnesių po 4-6 mg/kg/d, palaikant jo koncentraciją kraujyje 120-200 ng/ml.

Nustatyti optimalią imunosupresijos trukmę mokslininkams kol kas nepavyko. Šiam tikslui reikėtų sekti, ar tęsiasi imuninių kompleksų atsidėjimas glomeruluose. Proteinurijos dydis neatspindi ligos aktyvumo, nes glomerulų kapiliaro sienelės pažeidimas persistuoja ilgą laiką. Eksperimentuose tyrinėjamas aktyvaus uždegimo žymuo - komplemento kompleksas

C 5b-9, kuris išsiskiria su šlapimu (3). Šio metodo trūkumas yra tas, jog komplementas gali būti aktyvuotas vykstant ir kanalėlių, o ne tik glomerulų uždegiminiam pažeidimui. Imuninio proceso aktyvumą rodo C3c radimas biopsinėje inksto medžiagoje (36), tačiau inkstų biopsija negali būti taikoma ligos aktyvumo monitoriavimui.

NESPECIFINIS GYDYMAS

Visiems ligoniams, sergantiems membranine nefropatija ne remisijos stadijoje, rekomenduojama skirti AKF inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius, nes tyrinėjant kitas inkstų ligas buvo įrodyta, jog jie ne tik koreguoja hipertenziją, bet ir lėtina inkstų ligos progresavimą (29). Kuo didesnė proteinurija, tuo reikia siekti mažesnio diastolinio spaudimo: jei proteinurija 1-2 g/d., tai siekti 80 mmHg, jei proteinurija 2-3 g/d., tik - 75 mmHg.

Ligonius su persistuojančiu nefroziniu sindromu ir hipercholesterolemija siūloma gydyti statinais, nors galutinių patvirtinančių įrodymų apie jų poveikį inkstų ligos progresavimui nėra (7). Literatūroje skelbiami eksperimentiniai darbai, rodantys, jog lipidus mažinantys vaistai lėtina inkstų nepakankamumo progresavimą, greičiausiai, apsaugodami nuo aterosklerozės vystymosi (23).

Nežiūrint dažnų tromboembolinių komplikacijų, nesiūloma skirti antikoaguliantus profilaktiškai. Jie skiriami tik jau išsivysčius komplikacijai ar ypatingos rizikos ligoniams, pvz., su ryškia hipoalbuminemija (< 20 g/l) (28).

Literatūra

1. Austin H.A. 3d. Antonovych T.T., MacKay K. et al. NIH Conference. Membranous nephropathy. Ann Intern Med 1992; 116:672.

2. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H. et al. Changing incidence of glomerular disease in adults. Am J.Kidney Dis 2000; 35:878.

3. Brenchley P.E., Coupes B.,Short C.D. et al. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. Kidney Int 1992; 41:933.

4. Bruns F.J. Adler S.,Fraley D.S.,Segel D.P. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. Ann Intern Med 1991; 114:725.

5. Burstein D.M., Korbet S.M., Schwartz M.M. Membranous glomerulonephritis and malignancy. Am J Kidney Dis 1993, 22:5.

6. Cameron J.S., Healy M.J.,Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy in adults. Q J Med 1990; 74:133.

7. Cattran D.C. Membranous nephropathy. Primer on Kidney Diseases.Academic Press. Third Edition. 2001; 158-164.

8. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. Kidney Int 2001; 59:1484.

9. Cattran D.C. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 2001; 59:1983.

10. Cattran D.C., Pei Y., Greenwood C.M. et al. Validation of predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int 1997;51:501.

11. Cattran D.C., Delmore T., Roscoe J. et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320:210.

12. Davenport A., Maciver A.G., Hall C.I., MacKenzie J.C. Do mesangial immune complex deposis affect the renal prognosis in membranous glomerulonephritis. Clin Nephrol 1994;41:271.

13. Falk R.J., Hogan S.L., Muller K.E. et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. Ann Intern Med 1992; 116:438.

14. Furuta T., Seino J., Saito T. et al. Insulin deposits in membranous nephropathy associated with diabetes mellitus. Clin Nephrol 1992;37:65.

15. Hall C.T., Jawad S., Harrison P.R. et al. Natural course of penicillamine nephropathy. A long-term study of 33 patients. Br Med J 1988; 296-1083.

16. Hall C.L., Fothergill H.J.,Blackwell N.M. et al. The natural course of gold nephropathy: Long term study of 21 patients. Br Med J 1987; 295:745.

17. Haas M., Mechan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis 1997;30:621.

18. Hogan S.T., Muller K.E., Jemnette J.C., Falk R.J. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25:862.

19. Hunte W., Al-Ghraoui F.,Cohen R.J. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. J AM Soc Nephrol 1993; 3:1351.

20. Jindal K.K., West M., Bear R., Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. Am J Kidney Dis 1992:19:61.

21. Jennette J.C., Iskandar S.S., Dalldorf F.G. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. Kidney Int 1983;24:377.

22. Jonhson R.J., Couser W.G. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. Kidney Int 1990; 37:663.

23. Katz A., Fisch A.J. Santamaria P. et al. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. Am J Med 1992;93-691.

24. Katz W.A., Blogett R.C., Pietrysko R.G. Proteinuria in gold-treated rheumatoid athritis. Ann Intern Med 1984; 101-176.

25. Lai K.N., Li P.K., Lui S.F. et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. N Engl J Med 1991; 324:1457.

26. Lin C.Y., Lo S. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with adenosine arabinoside and thymic extract. Kidney Int 1991; 39:301.

27. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999, 70:847.

28. Pei Y., Cattran D., Grenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis, Kidney Int 1992:42:960.

29. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am Intern Med 1995;123:754.

30. Ponticelli C., Altieri P., Scolari F. et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9:444.

31. Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P. et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48:1000.

32. Radford M.G.,Holley K.E., Grande J.P. et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. JAMA 1996; 276:466.

33. O'Regan S.,Fong J.S., de Chadarevian J.P. et al. Treponemal antigens in congenital and acquired syphylitic nephritis: Demonstration by immunofluorescence studies. Ann Intern Med 1976; 85:325.

34. Sano T., Kamata K., Shigematsu H., Kobayashi Y. A case of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis superimposed on membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1238.

35. Schieppati A., Mosconi I., Perna A. et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:85.

36. Schulze M., Pruchno C.J., Burns M. et al. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. Am J Pathol 1993; 142:179.

37. Tatekoschi Y., Tochimaru H., Nagata Y., Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. Kidney Int Suppl 1991;35:534.

38. The Southwest Pediatric nephrology Study Group. Comparison of idiopathic and systemic lupus erythermatosus-associated membranous glomerulopathy in children. Am J Kidney Dis 1986; 7:115.

39. Tse W.Y., Howie A.J., Adu D. et al. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy:A report of 10 cases. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1017.

40. Wakai S., Magil A.B. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1992; 41:428.

41. Wakai S., Magil A.B. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1992;41:428.

42. Wasserstein A.G. Membranous glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1997; 8:664.

43. Wu Q., Jinde K., Mishina M. et al. Analysis of prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 37:380.

44. Yoshikawa N., Ito H.,Yamala Y. et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children. A comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis. Clin Nephrol 1985; 23:28.

MEMBRANOUS NEPHROPATHY (REVIEW)

I.Bumblytė

Summary

Key words: membranous nephropathy, ethiology, pathogenesis, pathomorphology, clinical picture, treatment, prognosis.

The article represents a review of the recent data on ethiology, pathogenesis, morphology, clinical features, treatment and prognosis of membranous nephropathy.

Gauta 2002-09-18

VAIKŲ ŽIDININĖ SEGMENTINĖ GLOMERULOSKLEROZĖ

P.KALTENIS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikos Pediatrijos centras

***Raktažodžiai**: židininė segmentinė glomerulosklerozė, klinika, gydymas, vaikai.*

Santrauka

Šio apžvalginio straipsnio tikslas – pateikti naujausius literatūros duomenis apie vaikų sergamumą židinine segmentine glomeruloskleroze (ŽSGS), jos klinikinius požymius, eigą, gydymą ir baigtį.

ŽSGS yra viena dažniausių vaikų pirminio nefrozinio sindromo formų; galbūt pastaraisiais metais ji dažnėja. Jos etiologija iki šiol neaiški. Pirmą kartą ja suserga daugiausia ikimokyklinio amžiaus vaikai. ŽSGS pradžia būna panaši į minimalių pokyčių nefropatijos pradžią, tik dažniau pasireiškia hematurija, hipertenzija. Tiksliai diagnozė nustatoma tik atlikus inkstų biopsiją.

ŽSGS gydymas sunkus ir sudėtingas. Visada pradedama gydyti gliukokortikoidais, tačiau jų veiksmingumas dažniausiai būna nepakankamas, todėl tenka gydyti smūginėmis šių vaistų

dozėmis, juos derinti su kitais imunosupresantais (ciklofosfamidu, ciklosporinu). Kad ir kaip būtų gydoma, remisiją pavyksta pasiekti tik apie 60% ligonių. ŽSGS neretai recidyvuoja ir po inkstų persodinimo.
Straipsnio pabaigoje pateikta šiek tiek duomenų apie paveldimąją židininę segmentinę glomerulosklerozę.

Židininė segmentinė glomerulosklerozė (ŽSGS) – daugelio priežasčių sukeliama lėtinė inkstų liga, dažniausiai pasireiškianti nefroziniu sindromu. Pirmą kartą ji identifikuota 1957 m. (17).

Tikrąjį sergamumą židinine segmentine glomeruloskleroze nustatyti sunku, nes ji diagnozuojama tik inkstų biopsijos būdu. ŽSGS nustatoma maždaug 10% vaikų, kuriems yra nefrozinis sindromas. A. Laurinavičiaus ir G. Šalkaus inkstų bioptatų analizės duomenimis (13), 1995–2001 metais Lietuvoje ŽSGS sudarė 16% visų vaikų pirminių glomerulopatijų. Tai daugiau atspindi indikacijų biopsijai pasirinkimą, o ne realų sergamumą, nes ŽSGS – sunki liga ir dėl jos inkstų biopsijos daromos dažniau negu dėl daugelio kitų glomerulų ligų. Yra duomenų, kad ŽSGS santykinai (iš pirminio nefrozinio sindromo atvejų) dažnėja (3).

ŽSGS etiologija dažniausiai būna neaiški. Tai vadinamoji idiopatinė, arba pirminė, židininė segmentinė glomerulosklerozė. ŽSGS gali pasireikšti ir žmonėms, sergantiems kitomis ligomis – įvairiomis glomerulonefrito formomis, hipertenzija, diabetine nefropatija, nutukimu, ŽIV infekcija, sklerodermija, refliuksine nefropatija, vieno inksto agenezija (dėl sumažėjusios bendrosios inkstų masės), limfoma. Tokiais atvejais židininė segmentinė glomerulosklerozė vadinama antrine.

Šios ligos patogenezė nelabai ištirta. Kamuolėlių sklerozę gali sukelti ar jos progresavimą skatinti sumažėjęs veikiančių kamuolėlių skaičius, padidėjęs kraujospūdis, proteinurija, hiperlipidemija. Manoma, kad kol kas nenustatytos priežastys aktyvina limfocitus, kurie išskiria limfokinus, o šie didina kapiliarų laidumą, skatina inkstų kamuolėlių matricos susidarymą ir mažina jos irimą. Iš veiksnių, galinčių sukelti ar skatinti kamuolėlių sklerozę, minimi trombocitinis augimo faktorius (angl. PDGF), transformuojantis augimo faktorius-β (angl. TGF-β) (9) ir kiti. PDGF ir TGF-b susidarymą reguliuoja II angiotenzinas. Žalingai gali veikti deguonies radikalai.

Patologinių pakitimų pobūdį ir apimtį rodo ligos pavadinimas – būna pakitę tik kai kurie kamuolėliai, o pakitimai apima tik jo dalį (segmentą). Pradiniu periodu kamuolėliai būna padidėję. Pakitusiuose kamuolėliuose kai kurie kapiliarai esti subliuškę, mezangiumo tarpinės medžiagos padaugėję, jame susikaupę hialino, neretai esti difuziškai padaugėję mezangiumo ląstelių; išvešėję podocitai atšokę nuo pamatinės membranos. Sklerozuoti segmentai dažnai būna suaugę su kamuolėlio kapsule. Pirmiausia kamuolėliai pakinta gilesniuose žievės sluoksniuose (jukstameduliariai). Pakitimai laipsniškai didėja, kol kamuolėliai visiškai sklerozuoja. Dažnai būna kanalėlių atrofija, intersticinio audinio infiltracija ir fibrozė.

Skiriama keletas ligos formų: periferinė, vartinė, kolapsinė, mazginė (12). Vaikams dažniausiai būna periferinė forma. Savotiška ŽSGS forma yra vadinamoji kolapsinė glomerulopatija, siejama su ŽIV, parvovirusine infekcija (15, 20), bet pasitaikanti ir be aiškios priežasties. Tai ypač blogos baigties ŽSGS, kurios neveikia joks gydymas ir dėl kurios greitai sutrinka inkstų funkcija (6).

Apie 50% vaikų suserga iki 6 metų. Liga dažniausiai pastebima, kai vaikas patinsta. Maždaug trečdaliui vaikų pakyla kraujospūdis. Periferinio kraujo tyrimas rodo padidėjusį ENG. Šlapime būna daug baltymų (iki 3 g/l ir daugiau), cilindrų, mažiau kaip pusei ligonių – eritrocitų. Kraujo serume esti sumažėjusi baltymų, albumino, padaugėjusi cholesterolio, beta lipoproteinų koncentracija. Ligai progresuojant padaugėja šlapalo ir kreatinino.

Kliniškai židininę segmentinę glomerulosklerozę galima tik įtarti, nes jos pradžia ir klinikinė išraiška labai panaši į minimalių pokyčių nefropatijos (MPN). Tiksliai nustatyti galima tik morfologiškai ištyrus inkstų bioptatą. Biopsija atliekama, kai standartinis gydymas gliukokortikoidais būna neveiksmingas. Bioptate turi būti pakankamai glomerulų, nes dėl židininio ligos pobūdžio pakitusių glomerulų į bioptatą gali nepatekti. Diferencijuoti gali padėti proteinurijos selektyvumo tyrimas.

Kadangi ligos pradžioje židininę segmentinę glomerulosklerozę būna sunku atskirti nuo MPN, pradedama gydyti gliukokortikoidais (prednizolonu) pagal pastarosios gydymo schemą. Jei po 4-6 sav. proteinurija neišnyksta, darytina inkstų biopsija. Nustačius, kad vaikas serga židinine segmentine glomeruloskleroze, bandoma gydyti įvairiais būdais. Toliau aprašyta keletas siūlomų gydymo schemų. Kuris būdas geriausias, kol kas nenustatyta.

1. Gydoma prednizolonu po 40 mg/m^2 kūno pavir-

šiaus ploto pradieniui iki 12 mėnesių. Daugelio literatūros šaltinių analizė rodo, kad gydymas vien gliukokortikoidais ne toks veiksmingas kaip kombinuotas gydymas.

2. Gydoma pulsinėmis metilprednizolono dozėmis kartu su prednizonu pradieniui (1 lentelė). Jei po 10 sav. gydymo pagal aprašytąją schemą liga neaprimsta arba dar tebegydant vėl atsinaujina, papildomai gydoma ciklofosfamidu po 2 mg/kg arba chlorambuciliu po 0,2 mg/kg per parą; šiais vaistais gydoma 2-3 mėnesius. Yra keletas panašaus gydymo modifikacijų (1). Kumuliacinė (bendroji) ciklofosfamido dozė turėtų būti mažesnė kaip 250 mg/kg, o chlorambucilio – mažesnė kaip 8 mg/kg (12).

3. Kai ŽSGS atspari steroidams, gydoma ciklofosfamidu į veną po 500 mg/m^2 kas mėnuo 6 mėnesius. Pirmuosius 2 mėnesius kartu gydoma ir prednizonu (arba prednizolonu) po 60 mg/m^2 per parą kasdien, po to 4 mėnesius kas antra diena, paskui 6 mėnesius po 30 mg/m^2 kas antra diena. Po 1 metų gliukokortikoido dozė kas mėnuo mažinama po 10 mg ir per 2-6 mėnesius gydymas nutraukiamas. Iš taip gydytų 10 ligonių 7 ligoniams per 3 mėnesius įvyko visiška remisija, vienam – dalinė remisija (16).

4. Gydymo schema pagal F.B. Waldo et al. (22): gydoma metilprednizolono pulsinėmis dozėmis, prednizonu pradieniui ir ciklosporinu (2 lentelė).

Ciklosporinas gali padidinti kreatinino koncentraciją, sukelti hipertenziją, hipertrichozę, dantenų hiperplaziją. Nefrotoksinė ciklosporino dozė – daugiau kaip 6 mg/kg per parą. Kol kas neaišku, ar ciklosporinas gali sustabdyti ŽSGS progresavimą (19).

Suaugusiuosius (kartais ir vaikus) bandoma gydyti ir naujesniais imunosupresantais – mikofenolato mofetiliu (5, 10), takrolimu (18). Gydymo rezultatai vertinami teigiamai, tačiau galutinės išvados apie šių vaistų veiksmingumą daryti dar negalima.

Bandoma gydyti ir pakaitiniu plazmos perpylimu (plazmafereze) (7), vinkristinu. Ligos progresavimą gali sulėtinti angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai. Dėl polinkio hiperkoaguliacijai (padidėjusios trombocitų agregacijos, fibrinogeno kiekio) gali būti tikslinga gydyti trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais (pvz., dipiridamoliu). Jei reikia, gydoma ir simptomus veikiančiais vaistais (diuretikais, kraujospūdį mažinančiais ir kt.).

Gydymas vien prednizolonu būna veiksmingas vidutiniškai 25%, o gydymas kitais minėtais būdais – iki 60% ligonių. Kitiems anksčiau ar vėliau sutrinka inkstų funkcija. Blogos prognozės rodikliai yra padidėjusi kreatinino koncentracija, nepraeinantis nefrozinis sindromas, ūminio inkstų nepakankamumo epizodai (12).

Nuo 15 iki 55% ligonių ši liga recidyvuoja ir po inkstų persodinimo (4).

Paveldimoji židininė segmentinė glomerulosklerozė. Neabejotinai yra kelios genetinės ŽSGS formos. Liga gali būti paveldima autosominiu dominantiniu ir autosominiu recesyviniu būdu. Ji gali būti susijusi su tam tikrais HLA aleliais.

I tipo autosominės dominantinės ŽSGS genas lokalizuojasi 19q13 chromosomoje (14). Šis genas koduoja alfa-4 - aktinino sintezę. Ši forma tiek genetiškai, tiek kliniškai yra nevienalytė (23).

II tipo autosominės dominantinės ŽSGS genas lokalizuojasi 11 chromosomoje (11q21-q22) (2).

Autosominės recesyvinės ŽSGS geno lokusas yra 1q25-q31 chromosomoje (21), kuris iš dalies sutampa su autosominio recesyvinio steroidams atsparaus idiopatinio nefrozinio sindromo (SRN1) geno vieta. Autosominio recesyvinio nefrozinio sindromo genas *NPHS2* koduoja glomerulų baltymo podocino sintezę.

Neretai genų mutacijų randama ir sporadinės (ne-

***1 lentelė.* JAV Stanfordo ir Kalifornijos universitetų vaikų židininės segmentinės glomerulosklerozės gydymo schema (pagal W.R. Griswold et al., 1987).**

Gydymo savaitės	Metilprednizolono (MP) dozavimas αveną	MP dozių skaičius	Prednizono dozavimas
1–2	30 mg/kg* 3 kartus per savaitę	6	–
3–10	30 mg/kg* kartą per savaitę	8	2 mg/kg** pradieniui
11–18	30 mg/kg* kas 2 savaites	4	Mažinama arba ne
19–50	30 mg/kg* kas 4 savaites	8	Lėtai mažinama
51–82	30 mg/kg* kas 8 savaites	4	Lėtai mažinama

Didžiausia dozė – 1000 mg.
****Didžiausia dozė – 60 mg.***

***2 lentelė.* Židininės segmentinės glomerulosklerozės gydymo schema pagal F.B. Waldo et al. (22).**

Gydymo trukmė	Metilprednizolono (MP) dozavimas αveną	Prednizono dozavimas pradieniui	Ciklosporino dozavimas per parą
2 savaitės	30 mg/kg* 3 kartus per savaitę	–	–
6 savaitės	30 mg/kg* kartą per savaitę	2 mg/kg (iki 80 mg)	6 mg/kg (iki 300 mg)
5 mėnesiai	30 mg/kg* kas 2 savaites	1 mg/kg (iki 40 mg)	3 mg/kg (iki 150 mg)
6 mėnesiai	30 mg/kg* kas 4 savaites	0,5 mg/kg (iki 20 mg)	3 mg/kg (iki 150 mg)

**** Didžiausia dozė – 1000 mg.***

***3 lentelė.* Židininės segmentinės glomerulosklerozės gydymo schema pagal P. Hari et al. (11).**

Gydymo savaitės	Gliukokortikoidų* dozavimas α veną	Prednizolono dozavimas pradieniui	Ciklofosfamido dozavimas per parą
0–2	6 kartus pradieniui	1,5 mg/kg	–
3–10	Kas 2 savaites	1 mg/kg	2 mg/kg
11–42	Kas 4 savaites	1 mg/kg	Iki 14-osios savaitės
43–46	–	0,5 mg/kg	–
47–52	–	0,5 mg/kg	–

**** Metilprednizolono 30 mg/kg arba deksametazono 5 mg/kg.***

šeiminės) ŽSGS atvejais. Tai gali būti dėl recesyvinio paveldėjimo būdo arba naujų mutacijų.

Paveldimoji ŽSGS kliniškai iš esmės nesiskiria nuo įgytosios. Ji dažniausiai būna atspari steroidams, tačiau jos eiga ir progresavimo greitis esti įvairūs. Genetiškai tirti tikslinga, kad būtų galima tiksliau nustatyti šios ligos kilmę, numatyti tolesnę jos eigą ir pasirinkti tinkamesnį gydymo būdą.

Literatūra

1. Adhikari M., Bhimma R., Coovadia H.M. Intensive pulse therapies for focal glomerulosclerosis in South African children. Pediatr Nephrol 1997; 11:423-8.
2. Amberger J.S., Hamosh A., McKusick V.A. Morbid anatomy of the human genome. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease / Ed. by Scriver CR et al. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, Vol. 1:47–125.
3. Bonilla-Felix M., Parra C., Dajani T., Ferris M., Swinford R.D., Portman R.J., Verani R. Changing patterns in histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. Kidney Int 1999;55:1885–90.
4. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. Kidney Int 1999; 55 (Suppl. 70):S26–S32.
5. Choi M.J., Eustace J.A., Gimenez L.F., Atta M.G., Scheel P.J., Sothinathan R., Briggs W.A. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002;61:1098-114.
6. Detwiler R.K., Falk R.F., Hogan S.L., Jennette J.C. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1994; 45:1416–24.
7. Franke D., Zimmering M., Wolfish N., Ehrich E.H.H., Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunadsorption. Pediatr Nephrol 2000; 14:965–9.
8. Griswold W.R., Tune B.M., Reznik V.M., Vazquez M., Prime D.J., Brock P., Mendoza S.A. Treatment of childhood prednisone-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis with intravenous methylprednisolone and oral alkylating agents. Nephron 1987;46:73-7.
9. Gupta S., Clarkson M.R., Duggan J., Brady H.R. Connective tissue growth factor: Potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 2000; 58:1389–99.
10. Hafez M.H., Safwat M.M., Elsawy M. Resistant glomerular diseases in adults and children: effect of mycophenolate mofetil (MMF) treatment (abstract). Nephrol Dial Transplant 2000; 15:A89.
11. Hari P., Bagga A., Jindal N., Srivastava R.N. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. Pediatr Nephrol 2001;16:901–5.
12. Ichikawa I, Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 1996; 10:374–91.
13. Laurinavičius A., Šalkus G. Vaikų glomerulopatijos Lietuvoje 1995-2001 metų inkstų biopsijų duomenimis. Sveikatos mokslai 2002.
14. Mathis B.J., Kim S.H., Calabrese K., Haas M., Seidman J.G., Seidman C.E., Pollak M.R. A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. Kidney Int 1998; 53:282–6.
15. Moudgil A., Nast C.C., Bagga A., Wei L., Nurmamet A., Cohen A.H. et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. Kidney Int 2001; 59:2126–33.
16. Rennert W.P., Kala U.K., Jacobs D., Goetsch, Verhaart S. Pulse cyclophophamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 1999; 13:113–6.
17. Rich A.R. A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in lipoid nephrosis. Bull Johns Hopkins Hosp 1957;100:173–86.
18. Segarra A., Vila J., Pou L., Arbos M.A., Quiles M., Piera L.L. Efficacy and safety of tacrolimus+steroid in patients with cyclosporin resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis (abstract). Nephrol Dial Transplant 2000; 15:A90.
19. Singh A., Tejani C., Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 1999; 13:26–32.
20. Tanawattanacharoen S., Falk R.J., Jennette J.C., Kopp J.B. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 2000; 35:1166–74.
21. Tsukaguchi H., Yager H., Dawborn J., Jost L., Cohlmia J., Abreu P.F. et al. A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1674–80.
22. Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. Pediatr Nephrol 1998;12:397-400.
23. Winn M.P., Conlon P.J., Lynn K.L., Howell D.N., Gross D.A., Rogala A.R. et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1999; 55:1241-6.

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN CHILDREN

P.Kaltenis

Summary

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, clinical presentation, treatment, children.

The aim of this review is to give the newest published data on prevalence of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in childhood, its clinical presentation, course, treatment and outcome.

FSGS is one of most commonly encountered forms of the nephrotic syndrome in children. Possibly, its incidence even increases in recent years. Etiology of FSGS is not clear. Most often it manifests itself for the first time in preschool years. Its beginning is similar to that of minimal change nephropathy, only hematuria and hypertension are revealed more often. Precise diagnosis is made by kidney biopsy.

Treatment of FSGS is difficult and complex task. Therapy always is started with glucocorticoids, however, their efficacy is often not sufficient. For this reason pulse doses of steroids are used along with other immunosuppressive agents (cyclophosphamide, cyclosporine). Irrespective of treatment, remission is achieved only in approximately 60 % of patients. FSGS often recurs in transplanted kidneys.

Some remarks are given on hereditary forms of focal segmental glomerulosclerosis.

Gauta 2002-09-18

PROTEINURIJA – INKSTŲ PAŽEIDIMO VEIKSNYS IR JOS MAŽINIMO REIKŠMĖ

V.BAČIULIS
Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai*: inkstų nepakankamumas, proteinurija, gydymas.*

Santrauka

Proteinurijos dydis yra inkstų nepakankamumo prognostinis rodiklis. Proteinurija ir kanalėlių atrofija siejami su inkstų nepakankamumo progresavimu. Pastarųjų metų studijos rodo, kad rūkymas taip pat yra inkstų nepakankamumo progresavimo veiksnys. Be to, tyrimai rodo, kad padidėjęs arterinis kraujospūdis yra susijęs su greitesniu inkstų nepakankamumo atsiradimu. Inkstų pažeidimą sąlygoja šie veiksniai: citokinai, kraujagysles veikiančios medžiagos, chemokinai, augimo faktoriai. Naujausi tyrimai rodo, kad pradinėje inkstų fibrozės fazėje vazokonstrikcinės medžiagos atlieka labai svarbų vaidmenį. Kai uždegimas pažeidžia inkstus, padidėja angiotenzino II koncentracija (ANG II). ANG II išderina augimo faktorių (transformuojančio augimo faktoriaus beta, tumoro nekrozės faktoriaus alfa, nuklearinio faktoriaus kB), kai kurių chemokinų ir kraujagysles veikiančių medžiagų (endotelino, tromboksano A2, prostaglandinų) gamybą. Progresuojant inkstų ligoms inkstų parenchimoje atsiranda fibrozės židiniai, kurie pažeidžia glomerulus, intresticiumą ir kraujagysles. Fibrozės procese daugiausia dalyvauja glomerulų mezangiumo ląstelės, intersticiumo fibroblastai ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės. Gydymo priemonės, veikiančios šias ląsteles, turėtų sumažinti ar sustabdyti inkstų ir kraujagyslių sklerozę bei tuo pačiu sumažintų inkstų ligomis sergančiųjų mirtingumą.

ĮVADAS

Progresuojant inkstų ligoms fibroziniai pakitimai atsiranda ne tik glomeruluose, jie aptinkami intersticiume ir kraujagyslėse. Paprastai glomerulai, intersticiumas ir kraujagslės pažeidžiami vienu metu ir intersticiumo fibrozė ar glomerulų bei kraujagyslių sklerozė, veikdami kartu, gilina inkstų pažeidimą (1). Fibrozės procesas inkstuose nesiskiria nuo šio proceso, kuris vyksta kituose audiniuose. Šiame straipsnyje pateikiama inkstų nepakankamumo epidemiologiniai duomenys, inkstų pažeidimo mechanizmai ir proteinurijos, kaip svarbiausio inkstų pažeidimo faktoriaus, gydymo metodai.

INKSTŲ PAŽEIDIMO EPIDEMIOLOGIJA IR SKLEROZĖS MECHANIZMAI

Epidemiologija. Europos šalyse naujų lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo (LIFN) atvejų per metus pasitaiko 15-20 iš 100 000 gyventojų, o LIFN serga 40-100 iš 100 000 gyventojų. Vaikų lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu per metus suserga 6-10 iš 1 mln. vaikų, o LIFN paplitimas yra 20-50 iš 1 mln. vaikų. Tarp jų terminalinis inkstų funkcijos nepakankamumas (TIFN) išsivysto 4-5 atvejais iš 1 mln. vaikų (2). 1998 metais vaikų LIFN (GFG <80 ml/min/1,73 m^2) paplitimas Lietuvoje buvo 48 iš 1 mln. vaikų (3). Manoma, jei LIFN prasideda, tai procesas negrįžtamas, jis sukelia inkstų sklerozę. Pastaraisiais metais atliktos studijos akivaizdžiai parodė, kad inkstų sklerozė daugumoje atvejų yra negrįžtamas procesas, pasibaigiantis terminaliniu inkstų nepakankamumu. Vidutiniškai inkstų funkcija mažėja 4 ml/min./1,73 m^2 per metus, net kai ligonis laikosi dietos ir kontroliuojamas jo kraujospūdis.

Inkstų pažeidimo progresavimo prognostiniai rodikliai. Ištyrus 840 ligonių nustatyta, kad svarbiausi inkstų nefrosklerozės arba lėtino nepakankamumo progresavimo rizikos veiksniai yra pirminė inkstų liga ir proteinurija (4). Įvertinus 42 klinikinius ir laboratorinius rodiklius buvo išaiškinti 5 veiksniai, turintys reikšmės inkstų pažeidimui progresuoti: 1) policistinė inkstų liga, 2) didesnė pradinė proteinurija, 3) mažesnė pradinė serumo transferino koncentracija, 4) didesnis pradinis arterinis kraujospūdis ir 5) mažesnė pradinė di-

delio tankio lipidų koncentracija. Kiekvienas iš šių veiksnių įtakojo inkstų nepakankamumo progresavimą maždaug 15-20% atvejų. Inkstų nepakankamumas greičiau progresavo vyrams nei moterims. Vyrams žymiai dažniau LIFN progresavo dėl glomerulonefrito ir hipertenzinės nefrosklerozės. Pradinis proteinurijos dydis įtakoja inkstų funkciją. Ligoniams, kurių proteinurija buvo 1-3 g/l, lėtinis inkstų nepakankamumas progresavo reikšmingai lėčiau nei ligoniams, kurių proteinurija buvo >3 g/l. Tyrimai rodo, kad suaugusiems ir vaikams, kurie serga cukriniu diabetu, rūkymas žalingai veikia inkstų funkciją ir yra inkstų sklerozės rizikos veiksnys (5). Rūkymas padidina vidutinį arterinį kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį, vazopresino ir arginino koncentraciją. Rūkant glomerulinės filtracijos greitis (GFG) sumažėja nuo 120 iki 102 ml/min./1,73 m^2 (15%). Ligoniams, sergantiems IgA nefropatija, rūkymas padidina vidutinį arterinį kraujospūdį ir sukelia pastovią mikroalbuminuriją.

Proteinurija – inkstų ligų progresavimo veiksnys. Pradinė proteinurija yra svarbiausias prognostinis rodiklis, sąlygojantis inkstų GFG mažėjimą. Kai GFG 25-55 ml/min./1,73 m^2, proteinurija >1 g/l būna 27% ligonių, o kai GFG 13-24 ml/min./1,73 m^2, proteinurija >1 g/l randama 44% ligonių. Inkstų funkcija mažėja lėčiau, jei gerai kontroliuojamas kraujospūdis (4). Inkstų funkcijos mažėjimui sulėtinti siūloma arterinį kraujospūdį palaikyti ties 50 procentile, o suaugusiems mažiau kaip 125/75 mmHg. Dėl glomerulų pažeidimo didesnis kiekis baltymų patenka į kanalėlius. Baltymus kanalėlių epitelinės ląstelės reabsorbuoja endocitozės būdu. Nustatyta, kad kai kurie baltymai yra toksiški kanalėlių ląstelėms. Taip pat baltymai stimuliuoja kanalėlių ląsteles gaminti citokinus, chemokinus ir tarpląstelinės medžiagos baltymus. Šitai sukelia kanalėlių ir intersticiumo uždegimą ir sklerozę.

Glomerulų uždegimo ir sklerozės reikšmė. Daugiausia yra tyrinėtas glomerulosklerozės procesas. Glomerulus gali pažeisti imuniniai kompleksai, medžiagų apykaitos sutrikimai, toksinės medžiagos, trombozė, obstrukcija, amiloidas. Bet kuris iš šių veiksnių stimuliuoja glomerulo ląsteles proliferuoti, sekretuoti prouždegiminius citokinus, galiausiai prasideda ląstelių apoptozė ar nekrozė ir kaupiasi tarpląstelinė medžiaga. Esant pradiniam inkstų pažeidimui vėliau pažeidžiami ir sveiki nefronai. Sumažėjus nefronų skaičiui toliau glomerulus pažeidžia padidėjęs hemodinaminis krūvis, kadangi padidėja filtracija ir glomerulo kapiliarų įtempimas, taip pat glomerulų sklerozės procese labai svarbų vaidmenį atlieka angiotenzinas II (ANG II), endotelinas (ET), deguonies radikalai ir transformuojantis beta1 faktorius. Mezangiumo ląstelės sklerozės procese užima centrinę vietą, nes gamina daugiausia tarpląstelinės medžiagos. Sklerozės procese aktyviai dalyvauja ląstelės branduolio faktoriaus kB šeimos genai. Leukocitų susitelkimas skatina mezangiumo ląstelių proliferaciją, padidėja lygiųjų raumenų alfa aktino ir tarpląstelinės medžiagos komponentų gamyba, išskiriama daugybė citokinų ir augimo faktorių (6).

Kanalėlių ir intersticiumo uždegimo ir sklerozės reikšmė. Neseniai vėl buvo atkreiptas dėmesys į seną pastebėjimą, kad mažėjantis GFG geriausiai koreliuoja su kanalėlių atrofijos laipsniu (tubulointersticine fibroze). Kanalėlių pažeidimo mechanizmai yra šie: 1) sutrinka ląstelių sintezės ir degradacijos procesai, 2) proliferuoja initersticiumo fibroblastai ir padaugėja tarpląstelinės medžiagos, 3) išsiskiria citokinai, chemokinai ir pritraukia leukocitus. Tubulointersticinės fibrozės procese svarbiausias vaidmuo tenka kanalėlių epitelinių ląstelių pažeidimui. Pažeistos kanalėlių epitelinės ląstelės, kaip ir glomerulų mezangiumo ląstelės, sekretuoja į intersticiumą įvairius uždegimo faktorius. Svarbiausi iš jų yra ANG II, deguonies radikalai, endotelinas, TGF-beta1, komplementas, augimo faktoriai, citokinai ir kiti uždegimo mediatoriai (7). Uždegimo mediatoriai aktyvina intersticiumo fibroblastus, jie proliferuoja, išskiria molekules, kurios skatina fibrozę, gamina daug tarpląstelinės medžiagos. Eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai rodo, kad proteinurija ir kanalėlių atrofija glaudžiai siejasi su inkstų funkcijos mažėjimu. Didelė proteinurija skatina kanalėlių ląstelių apoptozę ir kanalėlių atrofiją.

Kraujagyslių sklerozės reikšmė. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės, veikiamos uždegimo mediatorių, išemijos, endotelio išskirtų faktorių, proliferuoja ir gamina tarpląstelinę medžiagą. Kraujagylių sklerozės svarbiausi veiksniai, kaip ir glomerulų ar intersticiumo, yra ANG II, endotelinas, deguonies radikalai ir TGF-beta1 (8).

Hipertenzijos reikšmė. Keletas ilgalaikių tyrimų parodė, kad didesnis arterinis kraujospūdis lemia greitesnį inkstų funkcijos mažėjimą inkstų ligomis sergantiems ligoniams. Perry ir bendr. (9) 14 metų stebėjo 12 000 ligonių, sergančių arterine hipertenzija. Iš jų terminalinis inkstų nepakankamumas atsirado 245 (2%). Kitoje klinikinėje studijoje 16 metų buvo stebima 333000 suaugusiųjų (10). Iš jų terminalinis inkstų

funkcijos nepakankamumas atsirado 814 (0.25%) atvejų. Šioje grupėje nustatytas stiprus ryšys tarp arterinio kraujospūdžio padidėjimo ir lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo. Ligoniams, kurių AKS buvo didelis (>210 mmH), terminalinio LIFN tikimybė buvo 22 kartus didesnė nei individams, kurių kraujospūdis buvo normalus (<120/80 mmHg).

Ląsteliniai ir molekuliniai progresuojančio inkstų pažeidimo mechanizmai. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad progresuojant inkstų uždegimui pakinta įvairių citokinų, kraujagysles veikiančių medžiagų, chemotaksį sukeliančių molekulių ir augimo faktorių gamyba (1 lentelė). Neseniai nustatyta, kad vazokonstrikciniai veiksniai yra labai svarbūs pradiniame inkstų pažeidimo etape. 1990-ųjų pradžioje samprata, kad ANG II, kaip sudedamoji renino angiotenzino sistemos dalis, reguliuoja kraujagyslių tonusą, homeostazę ir kraujospūdį, pradėjo keistis (11). Tyrimai parodė, kad ANG II reguliuoja ląstelių augimą ir tarpląstelinės medžiagos gamybą ir yra svarbi molekulė, kuri perduoda signalus ląstelėms, kaip ir kiti citokinai. Paaiškėjo, kad vietiškai gaminamas ANG II yra svarbus uždegimo mediatorius. Pakitusi ANG II gamyba yra inkstų pažeidimo pagrindinė priežastis. ANG II stimuliuoja transformuojančio augimo faktoriaus-beta1 (TGF-beta1), tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF-alfa), nuklearinio faktoriaus kB (NF-kB), ląstelių adhezijos molekules (ICAM-1), kraujagyslių adhezijos molekulę-1 (VCAM-1), monocitų chemoatrakcinį peptidą-1 (MCP-1) ir osteopontiną. Kitų kraujagysles veikiančių medžiagų (endotelino, tromboksano A2, ir prostaglandinų) sintezė taip pat pakinta. Uždegiminis atsakas susideda iš dviejų procesų – uždegimo ir gijimo (1 pav.). Įvykus pirminiam pažeidimui, būna trys uždegimo fazės: 1) padidėja kraujagyslių pralaidumas, 2) audinius infiltruoja leukocitai, 3) atstatomas audinių vientisumas (2 pav.).

1 lentelė. **Faktoriai, kurių gamyba padidėja progresuojant inkstų nepakankamumui.**

1. Kraujagysles veikiančios medžiagos Angiotenzinogenas Angiotenzinas II Endotelinas Tromboksanas A2 Prostaglandinai 2. Transformuojantis augimo faktorius-beta1 (TGF-β1) Baltymas 53 (p53) Baltymas 21 [p21, (WAF1)] Metaloproteinazės-1 audinių inhibitoriai (TIMP-1) Dekorinas 3. Nuklearinis faktorius-kB (NF-kB) 4. Tumoro nekrozės faktorius-α (TNF-α) 5. Protoonkogenai c-fos, c-jun, jun B, c-myc, c-H-Ras	6. Augimo faktoriai Interleukinas-6 (IL-6) Trombocitus aktyvuojantis faktorius (PAF) Bazinis fibroblastų augimo faktorius (BFG) 7. Baltymai, kurie dalyvauja apoptozės procese Klasterinas (SGP-2) Osteopontinas 8. Chemokinai Monocitų chemoatraktinis peptidas-1 (MCP-1) Osteopontinas 9. Adheziniai baltymai Ląstelių adhezijos molekulė-1 (ICAM-1) Kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1 (VCAM-1) Fibronektinas 10. Tarpląstelinės medžiagos ir bazinės membranos baltymai Kolagenas: I, III, IV tipo

2 lentelė. **Ligos, kuriomis sergant AKF inhibitoriai, ANG receptorių antagonistai ir nedehidropiridino kalcio kanalų antagonistai sumažina proteinuriją.**

- Pirminės ir antrinės glomerulų ligos:
  - židininė segmentinė glomerulosklerozė
  - membranoproliferacinis glomerulonefritas
  - minimalių pakitimų nefrozinis sindromas
  - membraninė nefropatija
  - IgA nefropatija
  - Kitos
- Amiloidozė

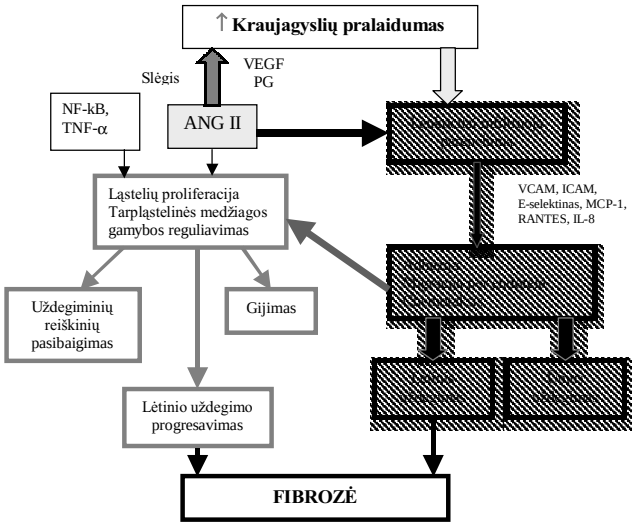
- Diabetinė nefropatija
- Refliuksė nefropatija
- Policistinė inkstų liga
- Nefroangiosklerozė
- Po inkstų persodinimo

GYDYMAS

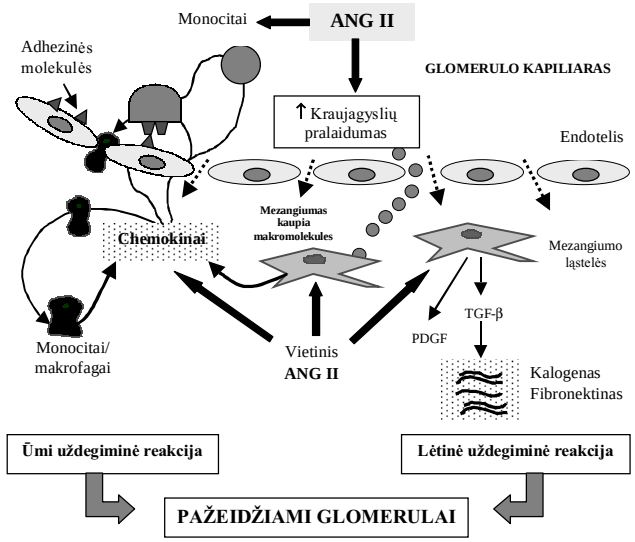
Proteinurija yra nespecifinis inkstų pažeidimo rodiklis. Ji būna sergant daugeliu inkstų ligų (2 lentelė).

3 lentelė. **Proteinurijos mažinimo priemonės.**

Priemonės	Pastabos
Arterinio kraujospūdžio kontrolė	Gydymo tikslas – palaikyti susirgusiųjų AKS 125/75 mmHg ar žemesnį, jei ligonis toleruoja. Vaikams AKS turi būti ties 50 procentile. Nekontroliuojama sisteminė hipertenzija pažeidžia glomerulus, nes padidėja slėgis glomerulų kapiliaruose.
AKF inhibitoriai	AKF inhibitoriai skiriami proteinurijai mažinti. Ramiprilis geriamas po 4-20 mg/p/1 palaipsniui didinat dozę, lizinoprilis – po 10-40 mg/p/1, benazeprilis – po 10 mg/p/1, enalaprilis – po 2,5-20 mg/p/1 arba 0,1-0,5 mg/kg/p/1. AKF inhibitoriai išplečia ištekančiąją arteriolę ir sumažina slėgį glomerulų kapiliaruose (22, 23).
Kalcio antagonistai (nedehidropiridino junginiai)	Verapamilis (ilgalaikio veikimo) geriamas po 4-5 mg/kg/p/1, didžiausia dozė – 240 mg/p; diltiazemas – po 7 mg/kg/p/3. Sumažina intraglomerulinį slėgį ir proteinuriją, taip pat mažina glomerulų hipertrofiją. Antiproteinurinis veikimas kiek mažesnis nei AKF inhibitorių. Rekomenduojama skirti kartu su AKF inhibitoriais, kadangi būna didesnis antiproteinurinis poveikis (13, 24, 25).
Angiotenzino receptorių antagonistai	Vaikams neaprobuoti. Mažina proteinuriją. Skiriami vietoje AKF inhibitorių arba kartu su jais. Losartanas geriamas po 100 mg/p/1 (25, 26, 27).
Dieta su sumažinta druskos kiekiu	Didelis druskos kiekis dietoje gali labai susilpninti AKF inhibitorių antiproteinurinį veikimą, todėl druska dietoje ribojama (80-120 mmol/p arba 2-3 g/p).
Dieta su sumažinta baltymų kiekiu	Susirgusiems skiriama dieta, kurioje baltymų yra 0,7-0,8 g/kg/p, o vaikams – 1,0-1,5 g/kg/p.
Hiperlipidemijos kontrolė	Jei kontroliuojama hiperlipidemija, tai mažėja mezangiumo proliferacija, ekstraląstelinės medžiagos gamyba ir inkstų uždegimo reiškiniai; gerėja glomerulinė kraujotaka.
Glikemijos kontrolė	Jei kontroliuojama hiperglikemija, tai mažėja mezangiumo proliferacija, audinių glikolizinimas ir glomerulų hiperperfuzija.
Rūkymo kontrolė	Nutraukti rūkymą. Pagerina deguonies patekimą į išemijos paveiktus glomerulus
Vengti toksinio inkstų pažeidimo	Neskiriama nefrotoksinių vaistų: nesteroidinių priešuždegiminių preparatų, aminoglikozidų, radiokontrastinių medžiagų ir kt. Inkstų funkcija gali pablogėti dėl dehidratacijos ir nėštumo.



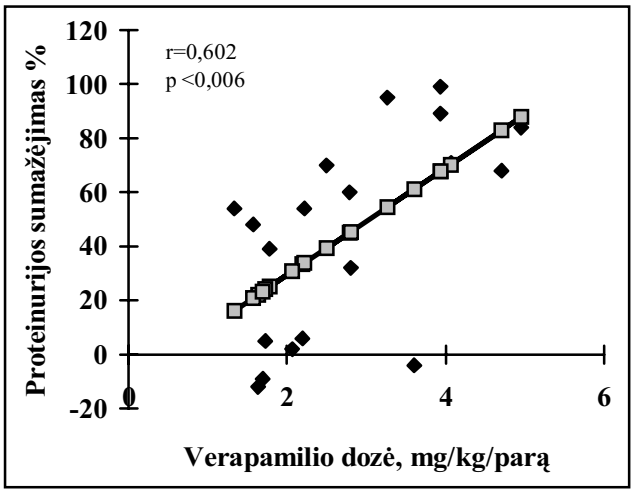
1 pav. **Molekuliniai inkstų pažeidimo mechanizmai. ANG II reguliuoja genų ekspresiją per specifinius receptorius, kurie galiausiai pakeičia sklerozės procese dalyvaujančių ląstelių branduolio transkripcinius faktorius. Dalyvaujant NF-kB šeimos faktoriams skatinamas atgalinis ryšys ir padidėja ANG II bei TNF-α susidarymas. VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius, PG – prostaglandinai, VCAM – kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė, ICAM – ląstelių adhezijos molekulės, MCP-1 – monocitų chemotaksio baltymas-1, RANTES – beta klasės chemokinas, kurį ekspresuoja ir sekratuoja normalios T ląstelės.**



2 pav. **Glomerulų pažeidimo mechanizmai, kurių priežastis - padidėjęs intrakapiliarinis slėgis, proteinurija ir ANG II. TGF-β – transformuojantis augimo faktorius-β, PDGF – trombocitų išskirtas augimo faktorius.**

Pirmiausia reikia gydyti pirminę ligą, kuri yra proteinurijos priežastis. Jei sumažėja proteinurija, tai inkstų fibrozė progresuoja lėčiau. Proteinurijos mažinimo priemonės pateikiamos 3 lentelėje. Inkstus apsaugančiu veikimu pasižymi AKF inhibitoriai, ANG receptorių antagonistai, kalcio kanalų antagonistai (nedehidropiridino dariniai). Dehidropiridino dariniai – nifedipinas ir kiti neturi antiproteinurinio poveikio. Antiproteinurinį poveikį turinčius vaistus reikia skirti, kai proteinurija daugiau kaip 0,5 g/l. Diabetu sergantiems ligoniams antiproteinuriniai vaistai skiriami, kai atsiranda mikroalbuminurija. Labai svarbu kontroliuoti kraujospūdį, hiperlipidemiją, vartoti dietą su sumažintu druskos ir baltymų kiekiu bei atsisakyti žalingų įpročių (12).

Vilniaus universitetinės vaikų ligoninės Pediatrijos centre 23 ligoniai, sergantys lėtiniu glomerulonefritu, buvo gydyti enalapriliu. Vidutinė gydymo enalapriliu trukmė 2,7±0,8 mėnesio. Prieš skiriant enalaprilį, vidutinė proteinurija buvo 1,8 ±0,9 g/l, o po gydymo ji reikšmingai sumažėjo iki 0,93±0,9 g/l ($p < 0,02$). Devyniolika vaikų, kurie sirgo lėtiniu glomerulonefritu, buvo gydyti kalcio kanalų antagonistu verapamiliu. Prieš gydymą vidutinė proteinurija buvo 0,99±0,66 g/l. Ketvirtą gydymo verapamiliu savaitę proteinurija reikšmingai sumažėjo iki 0,53±0,44 g/l ($p<0,016$) ir baigus gydymą po 2 savaičių ji buvo 0,61±0,51 g/l ($p<0,049$). Iš 19 ligonių, sergančių glomerulonefritu, proteinurija, gydant verapamiliu, reikšmingai sumažėjo 13 ligonių (68%), o 6 ligoniams proteinurija gydymo eigoje reikšmingai nepakito. Trylikai ligonių proteinurija atskirais atvejais sumažėjo vidutiniškai 66,4% (32-99%), verapamilio dozė koreliavo su proteinurijos sumažėjimo laipsniu ($r=0,602$; $p <0,006$). Antiproteinurinis verapamilio poveikis bu-



3 pav. **Ryšys tarp verapamilio dozės ir proteinurijos sumažėjimo.**

vo labiau išreikštas ligoniams, kurie vartojo didesnę verapamilio dozę (3 pav.) (13).

Nefrosklerozės gydymo ateities perspektyva

Bandant apsaugoti inkstus nuo randėjimo ir inkstų nepakankamumo pirmiausia buvo ieškoma būdų, kaip sumažinti glomeruloskleroze. Vėliau buvo atkreiptas dėmesys į kanalėlių pažeidimo svarbą. Kadangi sklerozės procese dalyvauja mezenchiminės, epitelinės, endotelinės ir kitos ląstelės bei citokinai, tai pastaraisiais metais ieškoma būdų, kaip paveikti įvairių faktorių sintezę, kad būtų galima sulėtinti sklerozės procesą.

Netiesiogiai veikiantys vaistai. Eksperimentiškai ir kliniškai buvo nustatytos glomerulopatijų, vaskulopatijų ir tubulointersticinių ligų gydymo ir profilaktikos netiesioginio poveikio priemonės. Inkstų sklerozės ir nepakankamumo progresavimas lėtėja koreguojant kraujospūdį, mažinant glomerulų hiperfiltraciją, proteinuriją, hiperglikemiją ir hiperlipidemiją. Gydymo tikslas būtų atrasti priemones, kurios, slopindamos citokinų, pritraukiančių leukocitus į uždegimo židinį, gamybą, mažintų inkstų uždegimą (14). Daugiausia žadantys nauji gydymo metodai yra monocitų chemoatrakcinio baltymo-1 (MCP-1), kuris reguliuojamas aktyvinus normalių T-ląstelių ekspresiją ir sekreciją (RANTES), ir IL-8 sintezės išderinimas, chemokinų gamybos ar aktyvinimo slopinimas bei receptorių antagonistų panaudojimas.

Tiesioginiai mezenchimos fibrogenezės antagonistai. Naujausia koncepcija numato sukurti preparatus, kurie tiesiogiai veiktų mezangiumo ląsteles, fibroblastus ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles, kad būtų slopinama fibrogenezė. Angiotenzino II (AII) receptoriai aptinkami ant visų trijų rūšių ląstelių. Jei blokuojami AII receptoriai, tai mažėja glomeruloskleroze, intersticiumo fibrozė ir kraujagyslių sklerozė. Genų tyrimai parodė, kad AII ir endotelino receptorių lokalizacija chromosomoje iš dalies sutampa (15). ET receptorių antagonistai sumažina kraujagyslių pažeidimą, mezangiumo ląstelių proliferaciją ir inkstų fibroblastų susikaupimą.

Antiserumas prieš TGF-beta1 sumažina glomeruloskleroze ir kraujagyslių intimos hiperplaziją. Bandomas preparatas perfenidonas blokuoja TGF-beta1 latentinėje būklėje, tuo tarpu dekorinas slopina aktyvų TGF-beta1. AKF inhibitoriai ir AII receptorių agonistai sumažina, bet nenormalizuoja TGF-beta1 gamybos. TGF-beta1 stimuliuoja jungiamojo audinio augimo faktoriaus (CTGF) gamybą. Šio faktoriaus supresija būtų alternatyva TGF-beta1 faktoriaus slopinimui. Esant mezangioproliferaciniam glomerulonefritui trombocitų išskirto augimo faktoriaus (PDGF) specifinio receptoriaus tirozinkinazės selektyvūs inhibitoriai sumažina mazangiumo ląstelių proliferaciją, matrikso sintezę ir intersticiumo fibrozę (16). Statinai, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazės inhibitoriai mažina serumo cholesterolio koncentraciją. Jų poveikis fibrogenezei yra nevienodas. Statinai mažina ekstrarenalinių karaujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių mitogenezę. Proliferaciją slopina simvastatinas, bet ne provastatinas. Šie statinai slopina kolageno išskyrimą iš mezangiumo ląstelių, inkstų žievės fibroblastų. Molekuliniu lygiu statinai blokuoja intraląstelinių baltymų sintezę, kurie yra būtini fibloblastų proliferacijai. Naujai sintetinami praparatai, kurie blokuoja šį procesą, gali būti vartojami fibrogenezei slopinti (17). Fosfodiesterazės inhibitoriai (teofilinas) sumažina intraląstelinio ciklinio nukleotido kiekį ir sutrikdo fibroblastų funkciją. Pentoksifilinas išderina fibroblastų mitogenezę ir kolageno sintezę. Dipiridamolis yra kitas vaistas, kuris padidina intraląstelinio ciklinio nukleotido kiekį ir slopina mezangiumo ląstelių, aortos lygiųjų raumenų ląstelių ir intersticiumo fibroblastų funkciją, taip pat jis slopina trombocitų agregaciją (18). Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad heparinas slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių, mezangiumo ląstelių ir fibroblastų mitogenezę. Imunosupresantas mikofenolato mofetilis mažina T ir B limfocitų, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių, mezangiumo ląstelių ir fibroblastų proliferaciją (19)

Kolageno sintezė ir degradacija. Preparatai, kurie slopina kolageno sintezėje dalyvaujančių fermentų prolilo-4-hidroksilazės, C-proteinazės ir lizilo oksidazės sintezę, sumažina inkstų sklerozę, tačiau šis gydymo būdas sukelia daug pašalinių reakcijų. Natūralus hormonas relaksinas atpalaiduoja gaktikaulio sąvaržą ir gimdos kaklelį prieš gimdymą. Tyrimai rodo, kad relaksinas sumažina intersticinę fibrozę ir lėtina inkstų nepakankamumo progresavimą (20). Naujas preparatas perfenidonas skatina kalogeno degradaciją ir mažina sklerozę gydant eksperimentinį žiurkių glomerulonefritą ir inkstų obstrukciją (21).

IŠVADOS

1. Proteinurija yra inkstų pažeidimo ir nefrosklerozės veiksnys.
2. Proteinurijos mažinimas lėtina inkstų funkcijos nepakankamumo progresavimą.

Literatūra

1. El Nahas A.M. Pathways to renal fibrosis. Exp Nephrol, 1995, 3, 71-75.
2. Bačiulis V. Peritoninė dializė. Vilius, 2000, p. 1-305.
3. Pundzienė B., Masalskienė J., Dobilienė D., Bačiulis V. Lėtinis vaikų inkstų funkcijos nepakankamumas. Medicina, 1998, 34, priedas 6, 71-74.
4. Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A., England B.K., Greene T., Kusek J.W., Rogers N.L., Teschan P.E. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int, 1997, 51, 1908-1919.
5. Couper J.J., Staples A.J., Cocciolone R., Nairn J., Badcock N., Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. Diabet Med, 1994, 11, 666-669.
6. Stokes M.B., Holler S., Cui Y., Hudkins K.L., Eitner F., Fogo A., Alpers C.E. Expression of decorin, biglycan, and collagen type I in human renal fibrosing disease. Kidney Int, 2000, 57, 487-498.
7. Becker G.J., Hewitson D. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9, 133-148.
8. Greene E.L., Lu G., Zhang D., Egan B.M. Signaling events mediating the additive effects of olsic acid and angiotensin II on vascular smooth muscle migration. Hypertension, 2001, 37, 308-312.
9. Perry H.M. Jr, Miller J.P., Fornoff J.R., Baty J.D., Sambhi M.P., Rutan G., Moskowitz D.W., Carmody S.E. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension, 1995, 25, 587-594.
10. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D, Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med, 1996, 334, 13-18.
11. Ichikawa I., Harris R.C. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. Kidney Int, 1991, 40, 583-596.
12. Hebert L.A., Wilmer W.A., Falkenhain M.E. Renoprotection: one or many therapies? Kidney Int, 2001, 59(4), 1211-1226.
13. Bačiulis V., Bačiulienė E. Antiproteinurinis verapamilio poveikis gydant vaikus, sergančius glomerulonefritu. Medicina, 1998, 34, 51-56.
14. Rovin B.H. Chemokine blockade as a therapy for renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 13, 225-232.
15. Naicker S., Bhoola K.D. Endothelins, vasoactive mediators of renal function in health and disease. Pharmacol Ther, 2001, 27, 2130-2134.
16. Gilbert R.E., Kelly D.J., McKay T., Chadban S.J., Hill P.A., Cooper M.E., Atkins R.C., Nikolic-Paterson D.J. PDGF signal transduction inhibition ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Am J Pathol, 2001, 59, 1324-1332.
17. O'Donnell M.P. Renal tubulointerstitial fibrosis: new thoughts on its development and progression. Postgrad Med, 2000, 108, 159-172.
18. Hewitson T.D., Tait M., Martic M., Kelynack K.J., Becker G.J. Dipyridamole inhibits in vitro renal myofibroblast proliferation and collagen synthesis. J Am Soc Nephrol, 2001, 12, 705A.
19. Badid C., Vincent M., McGregor B., Melin M., Hadj-Aissa A., Veysseyre C., Hartmann D.J., Desmouliere A., Laville M. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. Kidney Int, 2000, 58, 51-61.
20. Garber S.L., Mirochnik Y., Brecklin C.S., Unemori E.N., Singh A.K., Slobodskoy L., Grove B.H., Arruda J.A.L., Dunea G. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. Kidney Int, 2001, 59, 876-882.
21. Shimizu T., Kuroda T., Hata S., Fukagawa M., Margolin S.B., Kurokawa K. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. Kidney Int, 1998, 54, 99-109.
22. Pisoni R., Ruggenenti P., Sangalli F., Lepre M.S., Remuzzi A., Remuzzi G. Effect of high dose ramipril with or without indomethacin on glomerular selectivity. Kidney Int, 2002, 62(3), 1010-1019.
23. Laverman G.D., Navis G., Henning R.H., De Jong P.E., De Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. Kidney Int, 2002, 62(3), 1020-1025.
24. Garcia de Vinuesa S., Luno J., Gomez-Campdera F., Ridao N., Sanchez M., Dall'Anese C., Valderrabano F. Effect of strict blood pressure control on proteinuria in renal patients treated with different antihypertensive drugs. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 Suppl 1, 78-81.
25. Boero R., Rollino C., Massara C., Vagelli G., Gonella M., Berto I.M., Bajardi P., Perosa P., Malcangi U., Giorgi M.P., Ghezzi P.M., Borzumati M., Baroni A.M., Cogno C,. Triolo G., Angelini D., Antonelli A., Quarello F. Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of a prospective randomized multicenter trial. J Nephrol, 2001, 14(1), 15-18.
26. Amuchastegui S.C., Azzollini N., Mister M., Pezzotta A., Perico N., Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. J Am Soc Nephrol, 1998, 9(10), 1948-1955.
27. Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Bilen H. Effect of losartan treatment on the proteinuria in normotensive patients having proteinuria due to secondary amyloidosis. Ups J Med Sci, 2001, 106(3), 183-188.

PROTEINURIA – THE FACTOR OF RENAL DAMAGE AND THE SIGNIFICNACE OF REDUCTION OF IT

V.Bačiulis

Summary

Key words: renal insufficiency, proteinuria, treatment.

The amount of protein in the urine is a strong predictor of subsequent loss of renal function. Proteinuria and tubular atrophy have been linked with progressive renal insufficiency. In the last few years several studies have indicated that smoking is also a risk factor in the progression of renal disease. In addition, a number of studies have suggested that higher levels of blood pressure are associated with a faster decline in renal function. A number of cytokines, vasoactive compounds, chemoattractant molecules and growth factors are upregulated during the course of progressive renal disease. Recent data indicate that vasoconstrictor substances have a key role in the initial phases of this process. In particular, angiotensin II is increased following the development of renal injury. Angiotensin in turn upregulates the expression of other factors including: transforming growth factor ß, tumor necrosis factor α, nuclear factor kB and several chemoattractant compounds. Other vasoactive compounds (endothelin, thromboxane A_2 and prostaglandins) may also be upregulated during the course of progressive renal disease. Progressive renal disease is associated with the development of fibrosing lesions not only in the glomerulus, but also in the interstitial and vascular compartments of the kidney. The mechanisms involved in fibrosis are to a large extent shared by the glomerular mesangial cell, tubulointerstitial fibroblast and vascular smooth muscle cell. The treatment strategies focused on any one of these cells are likely to be of universal benefit in the abrogation of the ongoing renal scarring and reducing the progressive vascular sclerosis so often ultimately responsible for the excessive mortality seen in patients with renal failure.

Gauta 2002-09-16

MEMBRANOPROLIFERACINIS GLOMERULONEFRITAS

V.KUZMINSKIS, L.RAZUKEVIČIENĖ
Kauno medicinos universiteto Nefrologijos klinika

Raktažodžiai: *membranoproliferacinis glomerulonefritas, etiopatogenezė, patomorfologija, klinika, gydymas, prognozė.*

Santrauka
Nagrinėjama membranoproliferacinio glomerulonefrito etiopatogenezė, klinika, diagnostika, gydymas ir prognozė. Pateikiami Lietuvoje atlikto tyrimo duomenys apie šios ligos klinikinius pasireiškimo požymius bei jų vertę prognozuojant lėtinio inkstų nepakankamumo išsivystymą.

ĮVADAS

Membranoproliferacinis glomerulonefritas (MPGN), dar vadinamas mezangiokapiliariniu, lobulariniu, yra dažniausia nefrozinio sindromo priežastis Lietuvoje (6). Tuo tarpu išsivysčiusiose šalyse per pastaruosius du dešimtmečius jo dažnis labai sumažėjo – tai sietina su geresne lėtinių infekcijų kontrole. Iš tikrųjų idiopatinių (pirminių) šios ligos formų nėra tiek daug, kaip manyta prieš 15-20 metų. Kadangi 12-15% vaikų, atsiradus nefroziniam sindromui, biopsijose randamas MPGN, šios ligos diagnostika ir gydymas aktualus šeimos gydytojams ir pediatrams.

Morfologija. MPGN būdinga mezanginių ląstelių proliferacija, neląstelinio matrikso padaugėjimas bei glomerulų kapiliarų sienelių sustorėjimas ir (tai labai svarbu diferencijuojant nuo kitų patologijų) glomerulų kapiliarų sienelių dvigubi kontūrai. Skiriami 3 MPGN tipai. Dažniausiai pasitaikančio I tipo atvejais kapiliarų sienelės sustorėjimas ir matomi dvigubi kontūrai yra dėl mezangiumo ląstelių bei matrikso įaugimo į ją (interpozicijos). Imunohistologiškai tiriant tarp endotelio ir bazinės membranos kapiliarų sienelėje randama grūdėtų imunoglobulinų ir komplemento komponentų sankaupų. MPGN II tipo atvejais irgi nustatomas mezangiumo išvešėjimas bei matrikso padaugėjimas, tačiau kapiliarų sienelėse, Bowmano kapsulėse, kanalėliuose, peritubuliniuose kapiliaruose, tiriant elektroniniu mikroskopu, randama tanki medžiaga. Jos gali būti ir blužnies bei akių kapiliaruose, todėl šis MPGN tipas dar vadinamas tankių sankaupų liga (*dense deposit disease*). Šios medžiagos prigimtis ir kilmė iki šiol nėra aiški. Imunofluorescencinio tyrimo metu kapiliarų sienelėse randamas tik komplementas C_3.

III tipo (panašaus į I) atveju randamos imunoglobulinų G ir M bei komplemento C_3 frakcijų grūdėtos sankaupos kapiliarų sienelėse su glomerulų bazinės membranos laminacija ir sutrūkinėjimais (10).

Etiopatogenezė. Manoma, kad minėti morfologiniai pakitimai vystosi dėl šių priežasčių: a) dėl imuninių kompleksų (I tipas) ar nežinomos kilmės tankių intarpų (II tipas) kaupimosi po kapiliarų endoteliu arba jų bazinėje membranoje; b) dėl mezangiumo suaktyvinimo, lydimo mezangiocitų proliferacijos ir matrikso daugėjimo; c) dėl uždegiminių ląstelių, daugiausia monocitų, migracijos į uždegimo pažeistus glomerulus.

Šių trijų procesų seka ir tarpusavio sąveika nėra aiški. Neaiški ir esamos komplemento sistemos aktyvinimo (klasikinės - I tipo MPGN, alternatyvios - II tipo) bei dėl to dažnai iki 60% atvejų pasitaikančios hipokomplementemijos prigimtis, tačiau viena aišku – hipokomplementemijos laipsnis nekoreliuoja nei su ligos klinikinės eigos sunkumu, nei su jos prognoze (10).

MPGN gali būti idiopatinis (pirminis) ir antrinis. Tarp priežasčių, sukeliančių antrinį MPGN, dažniausios yra įvairios lėtinės infekcijos (hepatitas B, o ypač hepatitas C, bakterinis endokarditas, šuntnefritas, maliarija, šistozomiazė, abscesai), autoimuninės ligos (raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė), augliai, leukemijos, limfomos (1).

Klinika. Daugiau nei pusei ligonių, susirgusių MPGN, liga prasideda nefroziniu sindromu, apie 20% atvejų būna ne nefrozinės kilmės proteinurijos su mikrohematurija derinys.

Inkstų funkcijos nepakankamumas ligos pradžioje būna 20-25% ligonių, arterinė hipertenzija - daugiau nei pusei. Mažiau nei dešimtadalio susirgusiųjų MPGN ligos eiga yra greita ir nepalanki - ūminis nefritinis sindromas, greitas inkstų funkcijos blogėjimas, "pus-

mėnuliai" glomeruluose inkstų biopsinėje medžiagoje.

Šia liga sergantiesiems būdinga anemija, tačiau ji dažnai nekoreliuoja su lėtinio inkstų nepakankamumo laipsniu, o siejama su aktyvuoto komplemento buvimu ant eritrocitų paviršiaus (10).

MPGN galima įtarti, kai vaikui ar jaunam žmogui atsiranda makrohematurijos su proteinurija epizodai, kai anemija neatitinka inkstų funkcijos sutrikimo laipsnio, yra hipokomplementemija, o ypač kai tai vystosi esant lėtinei infekcijai. Tačiau pagrindinis būdas nustatyti diagnozei yra inksto biopsija.

Dažnai MPGN klinika esti banguojanti: paūmėjimus gali keisti įvairios trukmės remisijos, kurios 5-6% ligonių gali būti netgi visiškos. Per 10 metų nuo ligos pradžios miršta arba pasiekia galutinį (terminalinį) inkstų nepakankamumą apie 50% ligonių, o per 20 metų - 90% (1).

Blogos prognozės požymiai yra jau ligos pradžioje nustatytas inkstų nepakankamumas, didelė proteinurija ir arterinė hipertenzija, o inkstų biopsijoje - ryškūs kanalėlių ir intersticiumo pakitimai (10).

Gydymas. Jeigu MPGN yra susijęs su žinoma infekcija, reikia aktyviai ją gydyti. Pavyzdžiui, aktyvus ir kokybiškas bakterinio endokardito, pūlingos infekcijos gydymas gali lemti visišką MPGN remisiją ar net išgijimą. Ilgalaikės remisijos gali būti gydant hepatitus B ir C.

Tuo tarpu idiopatinio MPGN gydymo būdai bei jų efektyvumas yra gana neaiškūs, o vykusių tyrimų (deja, daugiausia be kontrolinių grupių) rezultatai prieštaringi.

Gliukokortikoidų efektyvumas įrodytas gydant idiopatinį I tipo MPGN vaikams. Skiriant po 2 mg/kg prednisolono kas antrą dieną metus laiko, po to 3-7 metus vartojant vis mažesnes dozes, daugumai vaikų inkstų funkcija išliko stabili (9). Tarptautinio vaikų inkstų ligų tyrimo, kuris buvo kontroliuojamas (t.y. buvo gydymo ir kontrolinės grupės), duomenimis, 3-4 metus skiriant alternatyviai prednisoloną stabili inkstų funkcija išliko 61% vaikų, o kontrolinėje - tik 12% (8).

Nors toks ilgas gliukokortikoidų vartojimas buvo lydimas šalutinio poveikio, manoma, kad vaikus, sergančius MPGN, reikia ilgai ir atkakliai jais gydyti.

Tuo tarpu suaugusiems gliukokortikoidų efektyvumas sistemingai nebuvo tirtas, o retrospektyviniai tyrimai jokios jų naudos nerodo (2, 5).

Trombocitų agregaciją mažinančių vaistų efektyvumo tyrimai rėmėsi stebėtu trombocitų suvartojimo padidėjimu sergant MPGN ir darant prielaidą, kad tai gali turėti įtakos glomerulų pažeidimui.

Metus laiko vartotas aspirinas (975 mg per dieną) kartu su dipiridamoliu (225 mg per dieną) sulėtino glomerulų filtracijos mažėjimą iki 1,3 ml/min., tuo tarpu kontrolinėje grupėje jis buvo 19,6 ml/min. Galutinis inkstų nepakankamumas per 3-5 metus išsivystė 14% ligonių, o kontrolinėje - 47% (2). Tačiau stebint šiuos ligonius 10 metų gydymo ir kontrolinės grupės rezultatai nesiskyrė (4).

Netiesioginio veikimo antikoaguliantų (varfarino) kartu su trombocitus veikiančiais vaistais vartojimas buvo lydimas komplikacijų, susijusių su kraujavimais, todėl jų buvo atsisakyta (3).

Taigi gydant ligonį, sergantį idiopatiniu MPGN, lieka daug neaiškumų. Jeigu proteinurija ne nefrozinė, patariama speficinio gydymo netaikyti. Vaikams patartinas ilgalaikis alternatyvus gydymas gliukokortikoidais.

Suaugusiems su aiškiu nefroziniu sindromu galima pabandyti skirti prednisoloną 120 mg kas antrą dieną 12-16 savaičių, esant efektui - mažinti dozę iki 20-30 mg kas antrą dieną, o palaikomąją prednisolono dozę taikyti kelerius metus.

Antiagregantų vartojimo nauda neaiški.

Lietuvos duomenys

Mūsų tyrimo duomenimis, MPGN buvo nustatytas 18,6% iš 280 inkstų biopsijų, atliktų 1995-1999 m. Lietuvoje ir tirtų Valstybiniame patologijos centre (7). Tuo tarpu tarp ligonių, kuriems biopsinėje medžiagoje buvo glomerulonefritai, MPGN buvo aptiktas 26,8% atvejų.

Vyrų buvo 3,7 karto daugiau nei moterų, ligonių amžiaus vidurkis – 42,9±16,6 metų.

80,8% ligonių išaiškinta arterinė hipertenzija, net 63,5% - anemija, o 59,6% ligonių su MPGN biopsijos atlikimo metu jau buvo lėtinis inkstų nepakankamumas. 9,6% ligonių buvo greit progresuojantis inkstų nepakankamumas.

Vienmate analize išanalizavus pradinių (biopsijos atlikimo metu) MPGN požymių prognozinę svarbą lėtinio inkstų nepakankamumo raidai nustatyta, kad ją patikimai prognozuoja jau inkstų biopsijos metu esantis inkstų nepakankamumas, arterinė hipertenzija, rytinė proteinurija (≥ 1g/lg) bei inkstų bioptate rasta glomerulų sklerozė (≥ 20%) ir intersticiumo fibrozė (≥ 20%).

Liekamosios inkstų funkcijos išlikimo 5 metus tikimybė sergant MPGN buvo 73,2%.

Apibendrinant galima padaryti išvadą, kad membranoproliferacinis glomerulonefritas yra viena iš dažniausių glomerulonefrito formų Lietuvoje. Ligos pradžioje daugumai ligonių esti ryški klinika, o kliniki-

nių požymių ryškumas koreliuoja su lėtinio inkstų nepakankamumo rizika.

Literatūra
1. D'Amico G.,Fornasieri A. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemia. Primer on kidney diseases. Academic Press, 2001, 147-153.
2. Cameron J.S., Turner D.R., Heaton J. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am.J.Med., 1983,74:469.
3. Cattran D.C.,Cardella C.J., Roscoe J.M. et al. Results of controled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int.; 1985; 27:436.
4. Donadio J.V., Anderson C.F., Mitchell J.C. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective trial of platelet-inhibitor therapy. N.Engl. J.Med., 1984; 310:1421.
5. Donadio J.V., Jr. Offord K.P. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis of life-table analysis. Am.J. Kidney Dis.; 1989; 14:175.
6. Miglinas M., Kuzminskis V., Priluckienė J. Nefroziniu sindromu pasireiškiančios glomerulopatijos (96 atvejų analizė). Medicina, 1998; 34:29-32.
7. Razukevičienė L. Dažniausių glomerulopatijų klinikinės, morfologinės ypatybės ir lėtinio inkstų nepakankamumo raidos prognozavimas. Dakt. Dis.santr., Kaunas, 2002.
8. Tarshish P., Berstein J., Tobin J., Edelman C. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: A Report of the international Study of Kidney Disease in Children. Pediatr. Nephrol. 1992; 6:123.
9. West C.D. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis. An approach to management. Kidney Int., 1986, 29:1077.
10. Willams D.G. Mesangiocopillary glomerulonephritis. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press, 1998, 591-612.

MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS
V.Kuzminskis, L.Razukevičienė
Summary
Key words: membranoproliferative glomerulonephritis, etiopathogenesis, clinical syndroms, treatment, prognosis.
Etiopathogenesis, clinical syndromes, diagnosis, treatment and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis are described. Lithuanian data about clinical signs and symptoms at the moment of renal biopsy and analysis of its prognostic value are analysed.

Gauta 2002-09-27

GREITAI PROGRESUOJANTIS GLOMERULONEFRITAS

B.PUNDZIENĖ
Kauno medicinos universiteto Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: *greitai progresuojantis glomerulonefritas, pusmėnulinis glomerulonefritas, klinika, diagnostika.*

Santrauka
Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga apie greitai progresuojančio glomerulonefrito morfologiją, priežastis, klinikines formas, diagnostiką bei gydymo galimybes.

ĮVADAS

Greitai progresuojantis glomerulonefritas (GPGN) – tai sunkiausia glomerulų uždegiminė liga, prasidedanti staiga ir pasireiškianti labai greitu inkstų funkcijos blogėjimu (dienomis, savaitėmis), o morfologiškai randami glomerulų pusmėnuliai bei fibrinoidinė nekrozė.

Terminas *greitai progresuojantis glomerulonefritas* daugiau atspindi klinikinę ligos eigą, tačiau literatūroje neretai pasitaiko morfologinio proceso esmę nusakantys terminai – sinonimai:

pusmėnulinis glomerulonefritas (PGN),
nekrozuojantis glomerulonefritas (NGN).

MORFOLOGIJA

Morfologiškai – tai proliferacinis ekstrakapiliarinis glomerulonefritas (GN), kurio metu proliferuojant išoriniam Baumano kapsulės lapeliui susidaro storas fibroblastų, makrofagų bei epitelinių ląstelių sluoksnis, sudarantis pusmėnulį. Jis spaudžia glomerulo kapiliarus. Vykstant autoimuniniams ir uždegiminiams procesams, dalyvaujant koaguliacijos bei uždegimo faktoriams, T ląstelėms, Baumano ertmėje susidaro fibrino sankaupos ir nekrozės plotai (fibrinoidinės nekrozės židiniai), intersticiniame audinyje uždegiminė infiltracija. Tolesnėje proceso stadijoje vystosi intersticiumo fibrozė ir glomerulų sklerozė (1, 3, 14).

Kai kuriuose glomeruluose ląstelių sankaupos iš-

sidėsčiusios netolygiai, gali būti susikaupusios įvairiuose glomerulo segmentuose. Tai besiformuojantys pusmėnuliai, kuriuos galima pavadinti pusmėnulių "segmentais". Toks vaizdas gali būti apibūdintas kaip segmentinis židininis glomerulonefritas. Kitais atvejais proliferacija gali būti labai išplitusi ir užpildyti visą Baumano kapsulės ertmę – visiškai susiformavęs pusmėnulis (1).

Imunofluorescencinės mikroskopijos metu galima stebėti būdingą linijinį antikūnų glomerulų bazinei membranai (anti–GBM) švytėjimą 5-10% net ir nerandant kraujyje cirkuliuojančių anti-GBM antikūnų. Tipinis linijinis imuninių kompleksų švytėjimas, kaip būna Gudpaščerio (*Goodpasture)* sindromo metu, vaikams pasitaiko retai. Tai būdinga suaugusiųjų liga. Trečdaliui vaikų pusmėnulinis GN būna su negausiais subendoteliniais imuniniais kompleksais – tai idiopatinis GN (1). Kartais imunoglobulinų depozicija būna mezangiume. Tai būdinga IgA nefropatijai ar Henocho-Schonleino purpurai. Tačiau neimuninių GN atveju imuninių kompleksų gali ir visai nebūti (3, 15), o būti tik infiltracija, pusmėnuliai, fibrinoidinė nekrozė ar sklerozei būdingi pokyčiai šviesinės mikroskopijos preparatuose.

Greitai progresuojančio GN atveju pusmėnuliai susidaro ~ 50-70% ir daugiau glomerulų, dėl to labai greitai blogėja inkstų funkcija.

Pusmėnulinis GN histologiškai gali būti ne toks aktyvus ir susidarius pusmėnuliams mažesniame glomerulų kiekyje, funkcija blogėja ne taip greitai ir kai kurie autoriai (Cole B.R.) jį vadina poūmiu GN. Dažniausiai jis būna su nefroziniu sindromu (1).

Neretai klinikinėje praktikoje, kai morfologiškai ištiriamas inkstų bioptatas, formuluojama darbinė diagnozė, apibendrinanti klinikinę eigą ir morfologinius radinius, pavyzdžiui, – *greitai progresuojantis pusmėnulinis ir židininis nekrozuojantis glomerulonefritas*.

PRIEŽASTYS IR PAPLITIMAS

Greitai progresuojantis glomerulonefritas gali būti pirminė liga (idiopatinis pusmėnulinis GN), tačiau dažniausiai tai būna antrinis GN – kitos sisteminės ligos išraiška (3, 4, 6, 7, 11, 12, 13).

Dažniausiai tai suaugusiųjų liga (40-50 m.). Ja dažniau serga vyrai (12), tačiau, kai kurių autorių duomenimis, ši liga pasitaiko abiem lytims panašiu dažnumu. (11). Priklausomai nuo ją sukėlusių priežasčių liga gali pasireikšti įvairiame amžiuje, taip pat ir vaikams. Ji retai būna ikimokykliniame amžiuje, dažniau vyresniems vaikams (3).

GPGN sunku apibrėžti kaip savarankišką ligą. Kadangi dažniausiai ji pasitaiko sergant kitomis sisteminėmis ligomis, jos klinika susipina su daugelio organų pažeidimu ir gali būti traktuojama kaip sisteminės ligos išraiška. Tik neaptikę kitų sisteminės ligos požymių ją galime pavadinti tiesiog greitai progresuojančiu GN. Jo patogenezės esmė – autoimuniniai procesai; po kurio laiko, ligai progresuojant gali paaiškėti, kad GN ir buvo sisteminės ligos pradžia. Dėl to atsiradus ūminio greitai progresuojančio nefrito simptomams būtina ligonį labai atidžiai tirti ir ieškoti kitų sisteminės ligos požymių.

Yra žinoma daugybė priežasčių ir rizikos faktorių vystytis greitai progresuojančiam nefritui, dėl to ir klinika yra labai įvairi, su daugybe klinikinių, imunologinių bei laboratorinių požymių.

Pagrindinės greitai progresuojančio GN priežastys:

- Antikūnų glomerulų bazinei membranai (anti–GBM) sukelta liga.
- Pirminiai sisteminiai vaskulitai: mikroskopinis poliarteritas, Wegenerio granulomatozė, Churgo-Strausso sindromas.
- Sisteminės ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, mišri krioglobulinemija, Henocho-Schonleino purpura, Becheto sindromas ir kt.
- Pirminiai glomerulonefritai: membranoproliferacinis GN, IgA nefropatija, membraninė nefropatija.
- Susiję su infekcijomis GN: ūminis poinfekcinis glomerulonefritas, šuntinis nefritas, endokardito ar sepsio sukeltas GN.
- Piktybinės ligos: karcinoma, limfoma.
- Vaistų sukeltas GN: hidralazinas, penicilaminas ir kt.

Pagal patomorfologinius pakitimus greitai progresuojantis GN klasifikuojamas į tris grupes (11):

1) anti-GBM antikūnų sukeltas (sudaro apie 3% visų priežasčių);
2) imuninių kompleksų sukeltas (apie 45%);
3) mažai imuninis (*angl. Pauci-immune disease*) (apie 50%).

Kiti autoriai nurodo kitokį šių 3 GPGN grupių paplitimo dažnį (15):

1. Anti-GBM antikūnų sukeltas (I tipas) pusmėnulinis GN pasitaiko 20% ligonių. Jeigu liga susijusi su kraujavimais iš plaučių, vadinama *Goodpastur'e* liga.

2. Imuninių kompleksų sukeltas (II tipas) sudaro 30-40% visų pusmėnulinių GN. Tai dažniausiai antri-

niai, kitų sisteminių ligų sukelti GN.

3. Be imuninių kompleksų (III tipas) GN sudaro apie 40% visų pusmėnulinių GN. Jie dažniausiai susiję su teigiamais antikūnais neutrofilų citoplazmos antigenams (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody* – ANCA). Tai glomerulonefritai, susiję su sisteminiu nekrozuojančiu vaskulitu, kurio metu pažeidžiami ir glomerulų kapiliarai (Wegenerio granulomatozė (WG), mikroskopinis poliangitas).

Vaikams dažniausiai pasitaiko imuninių komleksų GPGN (1).

Remiantis patologiniais pakitimais, randamais biopsijoje, ir klinikiniais bei imunologiniais procesais, vykstančiais ligos metu, galima būtų pateikti tokias greitai progresuojančio GN priežasčių grupes (11):

Anti-GBM antikūnų sąlygotas GN
- *Goodpastur'e* sindromas
- Anti-GBM liga (kai pažeisti tik inkstai)

Pastaba. 10-40% gali būti teigiamas ANCA titras.

Imuninių kompleksų sąlygotas GN
- Poinfekcinis
- Sepsinio proceso sukeltas
- Sisteminių kraujagyslių ligų sąlygotas
- Lupus nefritas
- Henocho-Schonleino purpura
- Mišri krioglobulinemija
- Imunoglobulino A nefropatija
- Membranoproliferacinis GN
- Idiopatinis

Pastaba. Gali būti teigiamas ANCA titras.

Mažai imuninis GN
- Wegenerio granulomatozė (WG)
- Mikroskopinis poliangitas (MPA)
- Apsiribojantis tik inkstų pažeidimu nekrozuojantis pusmėnulinis GN
- Churgo-Strausso sindromas

Pastaba. 80-90% būna ANCA teigiamas.

GPGN diagnostika

Vaikams GPGN dažniausiai prasideda nefritiniu sindromu: skysčių susilaikymu, azotemija, proteinurija ir hematurija, dažnai makrohematurija. Kartais hematurija gali būti kelias dienas ar savaites iki pasireiškiant kitiems simptomams. Gali būti taip, kad įtariamas ūminis postreptokokinis GN, tačiau inkstų funkcija labiau sumažėjusi negu tikimasi, ryškesnė anemija, ryškesni klinikiniai ir biocheminiai nefrozinio sindromo požymiai. Oligurija gali užsitęsti. Anamnezėje gali būti prodrominė infekcija, bet ji dažniau esti virusinė negu bakterinė. Dažniausiai būna gana ryški hipertenzija; suaugusiems pasitaiko rečiau (1).

Daliai vaikų liga gali prasidėti ryškiu nefroziniu sindromu, net anasarka. Dėl padidėjusio intravazalinio skysčio kiekio gali būti ryški hipertenzija. Tokiems ligoniams dažniausiai esti ryškiai sumažėjusi glomerulinė filtracija.

Simptomų deriniai ir ryškumas gali būti įvairus. Diagnozei patikslinti turėtų būti atliekami laboratoriniai šlapimo, serologiniai bei imunologiniai tyrimai.

Serologiniai tyrimai suteikia reikšmingos informacijos apie GPGN priežastis. Randami antikūnai neutrofilų citoplazmos antigenams (ANCA), komplemento frakcijos C3, C4, krioglobulinai, anti-GBM antikūnai, kiekybinis imunoglobulinų tyrimas netiesiogiai rodo imuninių kompleksų ligos galimybę. Įtarus infekcinį procesą ir jo sukeltą GPGN atliekami kraujo pasėliai, hepatitų markeriai, tiriama dėl ŽIV. Kraujo ir šlapimo baltymų elektroforezė patvirtintų lengvų grandinių depozitų ligą, eozinofilija kraujyje – hipersensityvinį tubulointersticinį nefritą, ASO titro nustatymas suteiktų informacijos apie postreptokokinį nefritą, ENG būna ryškiai padidėjęs ir gerai koreliuoja su ligos aktyvumu. Informatyviausias požymis – ANCA. Jis rodo esant nekrozuojantį sisteminį vaskulitą ir labai svarbus pasirenkant gydymą (13).

Laboratoriniai tyrimai
- **Šlapimo tyrimai**: proteinurija būna beveik visada, tačiau dažnai nesiekia nefrozinio lygio: 2-3 g/24 val.
- Hematurija būna įvairaus laipsnio, tačiau tai beveik visada esti pirmasis inkstų pažeidimo požymis.
- **Kraujo tyrimai**: Eritrocitų kiekis gali būti normalus, tačiau gali būti anemija kaip inkstų ligos progresavimo rodiklis ar kraujavimo į virškinimo traktą pasekmė. Churgo-Strausso sindromui būdinga eozinofilija didesnė kaip 13%.
- ENG padidėjimas yra nespecifinis požymis, bet rodo ligos aktyvumą.
- CRB padidėja ir koreliuoja su ligos aktyvumu.
- Serumo kreatinino padidėjimas, audinių enzimų (laktatdehidrogenazės-LDH) aktyvumo padidėjimas sukelia raumenų skausmus.
- Antikūnų branduolių antigenams (angl. *antinuclear antibody* – ANA) tyrimas pasižymi dideliu jautrumu (98%) sisteminei raudonajai vilkligei, bet jo spe-

cifiškumas mažas. Reakcija teigiama 30-50% ligonių, sergančių kitomis kolageninėmis ligomis. Antikūnų dvispiralei DNR (anti-DNR) titro padidėjimas svarbus sisteminės raudonosios vilkligės diagnostikos, ligos eigos stebėjimo ir gydymo efektyvumo rodiklis. Antikūnų koncentracija siejasi su ligos aktyvumu ir glomerulonefrito išsivystymu. ANCA asocijuotų ligų metu jų titras esti normalus.

- ANCA nustatyta ELISA metodu būna 2 tipų: citoplazminiai antinuklearinіai antikūnai (cANCA) ir perinuklearinіai antikūnai (pANCA). Daugiau kaip 80% mikroskopinio poliarterito atvejų yra teigiama pANCA. Apie 90% pacientų, sergančių WG, būna teigiama cANCA, ypač kai pažeidžiami plaučiai. Tačiau šie rodikliai nėra patognominiai. Ir esant WG gali būti padidėjęs pANCA titras, o kai kam iš sergančiųjų MPA galima nustatyti teigiamą cANCA.
- Krioglobulinai. Mišrios krioglobulinemijos atveju simptomai labai panašūs į ANCA asocijuotų ligų, tačiau šioms nėra būdinga krioglobulinų buvimas.
- Hepatitų markeriai. Hepatitas B yra susijęs su mazginiu poliarteritu, o hepatitas C su krioglobulinemija.
- Cirkuliuojantys imuniniai kompleksai bei anti-GBM antikūnai gali būti randami esant *Goodpasture'e* sindromui arba anti-GBM ligos metu (kai pažeisti tik inkstai).

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Kadangi pagrindinės GPGN priežastys yra sisteminės ligos, tai daugybė simptomų esti susiję su daugelio organų sistemų pažeidimais.

Prodromas: (su ANCA susijusio GN) dažniausiai į gripą panašūs simptomai, pasireiškiantys aukšta temperatūra, artralgijomis, raumenų skausmais, anoreksija bei svorio kritimu.

- Po prodromo dažniausiai būna pilvo skausmas, odoje atsiranda skausmingų mazgelių arba opų, esti migruojantys sąnarių skausmai.
- Jeigu įtraukiami viršutiniai kvėpavimo takai, pasireiškia sinusitu, kosuliu ir kraujavimu iš viršutinių kvėpavimo takų.

Tiriant objektyviai:

- Hipertenzija gali būti, tačiau nebūtinai.
- Pakitimai odoje:

– leukocitoklastinis vaskulitas (40-60%), dažniau kojose;

– nekrozuojantis vaskulitas lemia skausmingų mazgelių odoje susidarymą, nekrozės židinėlius bei opas;

– ligoniams esant WG ar Churgo-Strausso sindromui taip pat gali būti granulominių mazgelių odoje.

- Nervų sistema:

– daugybiniai mononeuritai. Nervų sistemos pažeidimas labai būdingas ANCA asocijuotam GN. Taip esti dėl epineurinių arterijų bei arteriolių uždegiminių pakitimų – dėl to įvyksta nervinio audinio išemija;

– centrinės nervų sistemos pažeidimas pasireiškia smegenų apdangalų kraujagyslių pažeidimu ir meninginiais simptomais;

– nervų sistemos pažeidimai būna 30% pacientų su mikroskopiniu poliangitu ir 70% esant Churgo-Strausso sindromui.

- Kaulų-raumenų sistema:

– skausmą sukelia uždegimo faktorių padaugėjimas raumenų kraujagyslėse;

– kaulų-raumenų sistema pažeidžiama 60% ligonių, sergančių ANCA asocijuotu GN;

– sąnarių uždegimas – labai būdingas simptomas, dažnai būna simetriškas, migruojantis ir dažniausiai apima smulkiuosius sąnarius;

– sąnarių skausmai taip pat gali būti gana dažnai, tačiau tai nėra vaskulito aktyvumo požymis.

- Virškinimo trakto simptomai:

– virškinimo trakto kraujagyslių pažeidimas lemia gleivinių ischemiją ir opėjimą. Tai sukelia pilvo skausmus bei galimą kraujavimą į virškinimo traktą, kuris dažniausiai esti slaptas;

– sunkiausia ischemijos žarnyne sukelta komplikacija gali būti invaginacija ar pankreatitas;

– virškinimo trakto kraujagyslių pažeidimas pasitaiko maždaug 50% ligonių su teigiama ANCA.

- Inkstų pažeidimai:

– biopsijos metu randamas proliferacinis nekrozuojantis glomerulonefritas;

– jeigu liga nemanifestuoja inkstų pažeidimu, tai dažniausiai būna tik mikrohematurija;

– vyraujantys inkstų pažeidimai būna:
mikroskopinio vaskulito atveju – 90% ligonių,
Wegenerio granulomatozės – 80%,
Churgo-Strausso sindromo – 45%.

- Kvėpavimo sistema:

– gali būti tik nežymūs, greitai praeinantys plaučių infiltratai iki grėsmingų kraujavimų į plaučius dėl alveolių kapiliarito. Masyvios kraujosruvos plaučiuose bei kraujavimas iš viršutinių kvėpavimo takų yra viena iš mirtinų komplikacijų;

– plaučių pažeidimų paplitimas:

vaskulitų metu – 50% ligonių,
WG – 90% ligonių,
Churgo-Strausso sindromo – 80% atvejų;

– viršutinių kvėpavimo takų pažeidimai gali pasireikšti ir sinusitu, vidurinės ausies uždegimu, opėjančiu nosies gleivinės pažeidimu, ir subglotine stenoze.

- Akių pažeidimai:

– iritas, uveitas bei konjunktyvitas nustatomas maždaug 2% ligonių.

Nepaisant aiškios ligos klinikos, laboratorinių tyrimų duomenų, blogėjančios inkstų funkcijos, pusmėnulinio GN diagnozė daugiau grindžiama biopsijos duomenimis. Klinikiniai požymiai ir jų ryškumas priklauso nuo glomeruluose susidariusių pusmėnulių kiekio (5, 12).

Inkstų biopsija atliekama įtarus besivystantį GPGN, t.y. diagnostikos tikslu bei proceso aktyvumui įvertinti. Įvertinus glomerulų pažeidimo laipsnį, sklerozės ir intersticiumo fibrozės apimtį galima numatyti prognozę (9, 15).

Ūminį procesą rodytų purūs ląsteliniai pusmėnuliai bei intersticiumo uždegiminė infiltracija. Glomerulų sklerozės ir fibrozinių pakitimų buvimas biopsinėje medžiagoje rodo blogą tolimąją prognozę ir galimą proceso progresavimą iki galutinio inkstų funkcijos nepakankamumo. Esant ryškiems sklerozės bei fibrozinio proceso požymiams, t.y. ryškiems neatitaisomiems pakitimams, diagnozavus lėtinę inkstų ligą kontraindikuotinas imunosupresinis gydymas. Tokiu atveju ligonį reikia ruošti pakaitinei inkstų terapijai (9, 10).

Biopsija gali suteikti informacijos apie gydymo efektyvumą. Skubiai atlikti biopsiją kartais reikia ir dėl to, kad kai kurios kitos ligos pagal šlapimo tyrimą ir glomerulų filtracijos greičio mažėjimą gali priminti pusmėnulinį GN, tačiau jų gydymas iš esmės skiriasi. Taip yra diabetinės nefropatijos, trombozinės mikroangiopatijos, ūminės tubulinės nekrozės, ūminio intersticinio nefrito ir kt. ligų atvejais.

GYDYMAS

Jeigu gydymas pradėtas laiku ir yra pakankamai aktyvus, šalinantis ligos priežastį, tuomet galima tikėtis sustabdyti ligos progresavimą ir inkstų funkcijos blogėjimą (8, 11). Kadangi GPGN nėra dažna liga, be to, labai skirtingos jį sukėlusios priežastys ir eiga, dėl to nėra atlikta klinikinių studijų, ypač vaikų, nėra sudaryta aiškių schemų ar standartų, kaip gydyti ir kiek laiko tęsti paskirtus medikamentus (8).

Gydymo tikslai:

- šalinti ligą sukėlusią priežastį (gydyti pagrindinę ligą, kuri sukėlė GN);
- kontroliuoti pagrindines organizmo funkcijas ir simptomus;
- atkurti inkstų funkciją.

Daugeliu atvejų gydymui skiriami kortikosteroidai. Kita vaistų grupė – imunosupresantai: ciklofosfamidas, azatioprinas. Krešumą mažinantys arba trombolitikai reikalingi esant krešumo sutrikimams. Plazmaferezė – skystosios plazmos dalies su joje esančiais antikūnais pakeitimas kitais skysčiais arba donorine plazma be antikūnų taip pat gali būti efektyvi gydant kai kurias GPGN formas (8, 9, 10).

Inkstų funkcijai atkurti arba jai pakeisti, jeigu tęsiasi anurija, pradedama dializė. o funkcijai nesusitvarkius – inksto transplantacija (11).

Pulsinė terapija vaikams (1)**:**

Metilprednizolono pulsai į veną gydant gretai progresuojantį GN:

1. 30 mg/kg metilprednizolono (neviršijant 1 g) į veną per 60–90 min. kas antrą dieną, iš viso 6 kartus.
   - labai gerai koreguojant elektrolitų disbalansą bei hipertenziją,
   - nuolat monitoriuojant gyvybines funkcijas.
2. Toliau tęsiant prednizoloną per burną 2 mg/kg 1 mėn.
3. Mažinimas: 2mg/kg alternatyviai kas antrą dieną 1 mėnesį; po to dozę mažinti 50% kas mėnesį, skiriant dozę kas antrą dieną, o likus 0,2 mg/kg po mėnesio gydymą galima baigti.

Su ANCA susijusių ligų gydymui siūlomas kombinuotas gydymas kortikosteroidais ir ciklofosfamidu. Gydant tik steroidais paūmėjimų rizika yra 3 kartus didesnė negu gydant kombinuotai. Gydymo sėkmė priklauso ir nuo to, koks kreatinino kiekis buvo pradedant gydymą, dėl to labai svarbu negaišti ir nelaukti, kol inkstų funkcija ryškiai pablogės, bet gydymą pradėti kuo skubiau.

Jeigu inkstų funkcija pablogėja tiek, kad reikia dializių, gydymas skiriamas lygiagrečiai, tęsiant dializes.

Siūlomas kombinuoto gydymo protokolas (11):

- Metilprednizolonas 7 mg/kg į veną (neviršijant 1 g) 3 d. paeiliui. Po to tęsiamas gydymas per burną prednizolonu 1mg/kg (neviršijant 80 mg) kasdien 3 savaites, po to 2 mg/kg (neviršijant 120 mg) kas antrą dieną 3 mėn. Ši dozė yra mažinama 25% kas 4 savaitės, kol pabaigiama.
- Ciklofosfamidas skiriamas į veną ar per bur-

ną. Į veną skiriama pradžioje 0,5 g/m^2 arba per burną – 2 mg/kg. Maksimali dozė į veną 1 g/m^2. Skiriant per burną ar į veną ciklofosfamidas yra panašaus efektyvumo, tačiau dėl to diskutuojama, ypač gydant WG. Daugiau šalininkų už gydymą per burną. Gydymo į veną pranašumas galbūt tas, kad susidaro mažesnė kumuliacinė dozė negu vartojant per burną.

Kitas protokolas, dažnai ir sėkmingai naudojamas Europoje, yra kombinuotas gydymas su azatioprinu po įvadinio 3 mėnesių gydymo ciklofosfamidu. Azatioprinas duodamas per burną 2 mg/kg vieną kartą per dieną 6-12 mėnesių.

Jeigu gydant minėta schema efekto nėra arba inkstų funkcija blogėja, gali būti naudinga skirti plazmaferezę. Imuninių kompleksų sukelto GN metu, o ypač jeigu kraujyje yra cirkuliuojančių imuninių kompleksų – plazmaferezė gydymui naudinga jau pačioje pradžioje (9).

Dar vienas būdas siekiant remisijos yra intraveninis imunoglobulinas, antitimocitiniai antikūnai bei žmogaus monokloniniai antikūnai prieš CD4 ir CD25. Tačiau šio gydymo literatūroje aprašomi tik pavieniai atvejai.

PROGNOZĖ

Baigtys dažniausiai priklauso nuo glomerulonefritą sukėlusios priežasties, nuo inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnio iki diagnozės nustatymo ir gydymo pradžios bei nuo morfologinių pokyčių inkstuose, t.y. nuo susidariusių pusmėnulių glomeruluose kiekio. Jeigu pusmėnuliai yra 70–80% ir daugiau glomerulų, tai dažniausiai liga progresuoja iki galutinio inkstų funkcijos nepakankamumo (5).

Atkins ir Thomson duomenimis (1), 20% suaugusiųjų iš karto liga progresuoja iki galutinio inkstų funkcijos nepakankamumo (IFN), 50% lėtinis IFN išsivysto per 1 metus, 75% – per 2 metus.

Vaikams baigtys dažniausiai būna geresnės ir gydant galima tikėtis visiško funkcijos atsitaisymo, ypač jei GPGN būna dėl postreptokokinio nefrito. Tačiau tai taip pat priklauso nuo glomerulų, kuriuose susidarę pusmėnuliai, kiekio.

Literatūra

1. Cole B.R., Salinas-Madrigal L. Acute Proliferative Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis. In: Barratt T.M, Avner E.D, HarmosW.E, Pediatric Nephrology, 4th ed., 1999, P 669–689.
2. Bolton W.K. Treatment of crescentic glomerulonephritis. Nephrol. 1995, 1:257-268.
3. Bolton W.K. Rapidly progressive glomerulonephritis, Semin. Nephrol. 1996, 16:517-526.
4. Bolton W.K. Goodpasture's syndrome. Kidney Int. 1996; 50:1753.
5. Hogan S.L., Nachman P.H., Wilkman A.S. et al.: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J. Am. Soc. Nehprol. 1996 Jan; 7(1): 23-32.
6. Jayne D.R, Glaskin G., Pusey C.D.: ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. QJM 1995 Feb; 88(2): 127-33.
7. Jennette J.C.: Renal Involvement in Systemic Vasculitis. Hepinstall's Pathology of Kidney, 5th ed 1998: 1059-1094.
8. Jindal K.K. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: Evidens-based recommendations. Kidney Int., Vol. 55, Suppl. 70 1999, S-33-S-40.
9. Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J., Pusey C.D. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern. Med. 2001; 134:1033.
10. Nachman P.H., Hogan S.L., Jennette J.C.: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J. Am. Soc. Nephrol. 1996 Jan; 7(1): 33-39.
11. Owens K.C., Rapidly Progressive Glomerulonephritis, Med. J. 2002, Vol. 3, N 1.
12. Ress A.J., Cameron J.S. Crescentic glomerulonephritis. In: Cameron J.S., Davison A.M., Grunfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., eds. Oxford textbook of Clinical Nephrology, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1998,: 625-646.
13. Savige J., Davies D., Falk R.J.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. Kidney Int. 2000, Mar: 57(3): 846-62.
14. Turner A.N., Rees A.J. Antiglomerular basement disease. In: Cameron J.S., Davison A.M., Grunfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., eds. Oxford textbook of Clinical Nephrology, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1998, 647-666.
15. Wilkowski M.J., Bolton W.K. Crescentic Glomerulonephritis. In: Glassok R.J., Current Therapy in Nephrology and Hypertension, 4th ed, 1998, 216-219.

RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

B.Pundzienė

Summary

Key words: rapidly progressive glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, clinical manifestation, diagnostics.

The purpose of this article is to present literature review about morphology, etiology, clinical forms, diagnostics and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis.

Gauta 2002-09-30

IMUNOGLOBULINO A NEFROPATIJA

V.BAČIULIS, A.LAURINAVIČIUS
Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika, Valstybinis patologijos centras

Raktažodžiai: IgA nefropatija, glomerulonefritas, patogenezė, gydymas, vaikai.

Santrauka
IgA nefropatija (IgAN), kuri dar vadinama Berger liga, labiausiai pasaulyje paplitusi pirminio glomerulonefrito forma. Neretai ligos eiga būna besimptomė. IgAN diagnozuojama, kai atsiranda makrohematurija arba kai atliekant šlapimo tyrimą nustatoma mikrohematurija. Ligai progresuojant 10-30 proc. ligonių per 10-20 metų atsiranda lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (LIFN). LIFN rizikos veiksniai yra proteinurija, hipertenzija ir lytis. Ligos patogenezė nėra žinoma ir specifinio gydymo nėra. Gydoma priešuždegiminiais, antihipertenziniais ir antiproteinuriniais vaistais. Per pastaruosius 10 metų atsirado nemažai naujų duomenų apie vaikų IgAN. Paaiškėjo, kad vaikų ir suaugusiųjų IgAN yra svarbi lėtinio inkstų nepakankamumo priežastis. Šiame straipsnyje apžvelgiama IgAN etiologija, patogenezė, klinika ir gydymas.

ĮVADAS

IgA nefropatija yra dažniausia pirminių glomerulonefritų forma. Kai buvo atrasta IgAN, ji buvo laikoma gerybine liga su gera prognoze. Tačiau ilgalaikės studijos parodė, kad 20-50 proc. suaugusiųjų, sergančių IgAN, atsiranda lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas. Seniau literatūroje buvo nurodoma, kad vaikams IgAN prognozė gera. Tačiau naujausi tyrimai nepatvirtina šios nuomonės (1). IgAN patogenezė vis dar nežinoma ir efektyvių gydymo metodų nėra. Pastaraisiais metais susikaupė naujų duomenų apie vaikų IgAN, kurie bus apžvelgti šiame straipsnyje.

EPIDEMIOLOGIJA

IgAN paplitimas yra skirtingas įvairiose šalyse. Japonijoje, Prancūzijoje, Italijoje, Australijoje IgAN sudaro 18-40 proc. iš visų pirminių glomerulonefritų, tuo tarpu JAV, Anglijoje, Kanadoje ši forma nustatoma tik 2-10 proc. ligonių. Lietuvos valstybinio patologijos centro duomenimis, iš 157 vaikų inkstų biopsijų (1995-2001 m.) pirminių glomerulopatijų buvo 104 (71,7 proc.). Dažniausia glomerulopatijos forma buvo IgA nefropatija (32,7 proc.). Šiuos skirtumus bandoma aiškinti rasių skirtumais, geografiniais, aplinkos ir genetiniais veiksniais, skirtingais inkstų biopsijos paruošimo ir vertinimo metodais (2). Australijoje, kur gyventojų sudėtis mišri, sergamumas visų rasinių grupių yra panašus. Japonijoje didelis IgAN paplitimas gali būti siejamas su reguliarias profilaktiniais vaikų ir suaugusiųjų šlapimo tyrimais, atliekamais vieną kartą per metus.

GENETINIAI VEIKSNIAI

Manoma, kad genetiniai veiksniai yra labai svarbūs IgAN patogenezėje. Genetiniai veiksniai sąlygoja ne tik polinkį sirgti glomerulonefritu, bet taip pat įtakoja patologinio proceso sunkumą ir IgAN eigą (3).

Šeiminiai veiksniai. Tiriant šeimas, sergančias IgAN, įrodyta, kad IgAN atsirasti turi reikšmės genetiniai veiksniai. Jei ligonis sirgo IgAN, liga diagnozuojama 9,6 proc. brolių ir seserų. Giminystės ryšys tarp sergančiųjų IgAN randamas 14-60 proc. ligonių. Šeimų tyrimas rodo, kad šeiminis polinkis sirgti IgAN aptinkamas dažnai ir kad genetiniai faktoriai įtakoja IgAN eigą.

Žmogaus leukocitų antigenų genai. Sergantiesiems IgAN dažniau randami kai kurie audinių tapatumo I klasės (HLA-B12, Bw35, B37) ir II klasės (HLA-DR1, DR4) antigenai. Neseniai nustatyta, kad IgAN patogenezėje yra svarbūs trys II klasės antigenai (DP, DQ, DR). Nustatytas ryšys tarp polinkio sirgti IgAN ir DQB1, DQw7, DQā3b (DQ7), DQB (DQw4/8/9) ir D-DR4 antigenų. Tačiau nė vieno iš šių antigenų ryšys su IgAN pastoviai nepatvirtintas. Reikalingi didelio skaičiaus ligonių ir šeimų tyrimai, kad būtų galima padaryti galutines išvadas (4).

Komplemento (C) reikšmė. C4 koduoja du didžiojo audinių tapatumo komplekso lokusais (C4A ir C4B). Homozigotinis C4 fenotipas reikšmingai dažniau aptinkamas ligoniams, kurie serga IgAN. C3 kartu su B

faktoriumi yra svarbūs aktyvinant alternatyvųjį komplemento kelią. C3 genas yra polimorfinis ir turi dvi pagrindines aleles (F ir S). Sergantiesiems IgAN žymiai dažniau randama C3FF fenotipas nei sveikiesiems.

IgA reikšmė. Esant IgAN, serume randama padidėjęs IgA kiekis, taip pat būna daugiau ląstelių, produkuojančių IgA, ir *in vitro* ligonių periferinio kraujo monocitai gamina daugiau IgA. Pakitusi IgA sintezė nustatyta ir ligonių sveikiems giminėms. Šie duomenys rodo, kad genetiniai veiksniai atlieka lemiamą vaidmenį IgAN patogenezėje. Bandant nustatyti IgA sintezės molekulinius mechanizmus, atrastas imunoglobulino A sunkiosios grandies sintezę perjungiančio pereinamojo regiono geno ir Iį1 transkripciją reguliuojančio geno polimorfizmas.

Imunoglobulinų klasės sintezės perjungimas. Imunoglobulino A sunkiosios grandies sintezę reguliuojančio geno perjungiantis regionas yra labai svarbus pereinant nuo vienų imunoglobulinų klasės sintezės į kitos klasės imunoglobulinų sintezę. Šių genų polimorfizmas sąlygoja imunoglobulinų sunkiosios grandies molekulinius skirtumus. Šio geno Sμ ir Sį regionai galbūt įtakoja imunoglobulinų sunkiosios grandies sintezės perjungiantį regioną. Literatūroje nurodoma, kad esant IgAN dažniau randama homozigotų, kurie turi alelę, koduojančią IgM sintezės perjungimo regioną (Sμ). Tačiau šių duomenų nepatvirtina kiti autoriai. Pastebėta, kad ligoniams, kuriems histologiškai yra difuzinė mezangiumo proliferacija, būna sumažėjęs 2,6/2,1 kb Sμ heterozigotiškumas. Šie duomenys rodo, kad imunoglobulino sunkiosios grandies geno perjungimo regionas neįtakoja polinkio sirgti IgAN, bet gali sąlygoti IgAN patomorfologinius pakitimus.

Iį1 transkripciją reguliuojantis genas. Esant IgAN nustatytas Iį1 transkripciją reguliuojančio geno regiono polimorfizmas. Ligonių, turinčių šio geno mutaciją, serume randama didesnis kiekis IgA. Šis genas gali būti vienu svarbiausių IgAN atsiradimo veiksnių.

IgA1 O-galaktozilavimas (glikolizinimo). Esant IgAN randama IgA subklasė IgA1. IgA1 yra unikali subklasė, nes turi sritį, gausią prolino, serino, ir tirozino, ir charakterizuojama pagal penkias O-glikozilavimo vietas. Nenormaliai galaktoziluotas IgA1 turi padidintą afinitetą glomerulų fibronektinui, lamininui ir kolagenui IV, ir gali kauptis mezangiume. Kita IgA1 sutrikusio galaktizilavimo priežastis gali būti fermento ā1,3-glaktoziltransferazės stoka. Fermento struktūros pakitimai atskleista, nes nustatyta šio fermento seka. Fermento struktūros pakitimai ir funkcinė stoka gali būti genetiškai determinuoti.

Genai, reguliuojantys renino-angiotenzino sistemą. Ligoniams, kuriems IgAN progresuoja, nustatytas inkstų angiotenzino II hiperaktyvumas. Angiotenziną I konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai sumažina proteinuriją ir sulėtina inkstų funkcijos mažėjimą. Šie tyrimai rodo, kad renino-angiotenzino sistema gali būti svarbiu IgAN patogeneziniu mechanizmu. Neseniai aprašyta, kad renino-angiotenzino sistemos genetinis variabiliškumas turi reikšmės IgAN progresavimui.

Angiotenzino I konvertuojančio fermento genas. AKF geno 16 introno polimorfizmas siejamas su IgAN progresavimu. Jei asmuo turi II fenotipą, tai būna maža serumo AKF koncentracija, jei turi DD fenotipą, tai serumo AKF koncentracija būna didelė ir jei turi ID fenotipą, tai serumo AKF koncentracija būna tarpinė. IgAN patomorfologiniai pakitimai labiau išreikšti, jei ligonio genotipas DD.

Angiotenzinogeno genas. Angiotenzinogeno geno M235T polimorfizmas nustatytas ligoniams, sergantiems esencine hipertenzija. Inkstų funkcija greičiau mažėjo, jei ligonis turėjo vieną ar abi šio geno aleles (T235, M235).

Angiotenzino II pirmo tipo receptoriaus genas. Angiotenzino II pirmo tipo receptoriaus geno A1166C polimorfizmas randamas ligoniams, sergantiems pirmine hipertenzija. Šio genotipo dažnis nesiskiria tarp ligonių, kuriems IgAN neprogresavo arba progresavo.

Trombocitus aktyvinančio faktoriaus (TAF) acetilhidrolazės genas. TAF yra svarbus uždegimo mediatorius. TAF į neaktyvius produktus suardo fermentas TAF acetilhidrolazė. Neseniai nustatyta šio geno mutacija 994 padėtyje. Ši mutacija lemia serumo acetilhidrolazė koncentracijos kitimus. TAF acetilhidrolazės aktyvumo serume neaptinkama homozigotiniams ligoniams (TT genotipas) ir aktyvumas būna sumažėjęs heterozigotams (GT genotipas). Proteinurija ir mezangiumo ląstelių proliferacija būna labiau išreikšta ligoniams, kurių genotipas GT ar TT, nei ligonių, kurių genotipas GG. Šie rezultatai rodo, kad trombocitus aktyvinančio faktoriaus acetilhidrolazės geno mutacija gali turėti reikšmės proteinurijos ir mezangiumo proliferacijos laipsniui.

Kiti genai

Neuropeptido Y Y1 receptoriaus genas. Neuropeptido Y Y1 receptoriaus genas (NPYY1R) daugiausia randamas kraujagyslių (arteriolių) sienelėje. Šis genas dalyvauja kraujagyslių lygiųjų raumenų susitarauki-

me ir reguliuoja kraujospūdį. Proteinurija ir serumo kreatinino koncentracija būna labiau išreikšta ligoniams, kurių genotipas Yy ar yy, nei ligonių, kurių genotipas YY. NPYY1R geno polimorfizmas gali būti nauju IgAN prognozės faktoriumi.

T-ląstelių receptoriaus pastovios alfa grandinės genas. T-ląstelių receptoriaus (TLR) pastovios alfa grandinės geno pokyčiai gali sutrikdyti receptoriaus sąveiką su CD3 arba gali sutrikdyti TLR-CD3 komplekso funkciją ir sukelti imuninės sistemos sutrikimus, kurie sąlygoja IgAN progresavimą. Nors geno pasiskirstymas sergančiųjų IgAN tarpe ir populiacijoje yra panašus, nustatyta, kad T alelė yra blogos prognozės rodiklis.

Citokinų genai. Citokinų genų polimorfizmas reguliuoja citokinų gamybą. Interleukino-1beta 2 alelės (IL1-beta 2) ir IL1 receptoriaus 2 alelės (IL1RN*2) genų nešiotojai, kuriems nerandama tumoronekrozės faktoriaus alfa 2 alelės (TNFalfa2), turi padidėjusį jautrumą sirgti IgAN, bet šie genai neįtakoja prognozės (5).

Selektino genai. Selektino E (SELE8, SELE13) ir selektino L (SELL1, SELL4, SELL5, SELL6, SELL10, SELL11) geno, kuris yra 1q24-25 chromosomoje, vieno nukleotido polimorfizmas lemia ligonio padidėjusį jautrumą sirgti IgAN. Ateityje šių genų skriningas leistų atrinkti asmenis, kurie gali susirgti IgA nefropatija.

ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Nors IgAN etiologija ir patogenezė nesuprasta, yra svarbių įrodymų, kad IgAN yra imunokompleksinė liga. Glomerulų mezangiume elektroniniu mikroskopu matomi tankūs depozitai (nuosėdos), kurių sudėtyje imunofluorescencinės mikroskopijos metu randama IgA ir C3. Serume aptinkami cirkuliuojantys IgA imuniniai kompleksai, kurie neretai būna asocijuoti su IgG imuniniais kompleksais. IgAN recidyvai dažnai būna persodintame inkste. Priešingai, IgA depozitai greitai išnyksta, jei inkstas transplantuojamas ligoniui, kuris neserga IgAN. IgAN sukeliama eksperimentiniams gyvūnams pasyviai leidžiant IgA imuninius kompleksus arba aktyviai imunizuojant.

IgA depozitų kilmė. IgA yra monomerinės ir polimerinės formos. Serume dažniausiai randama monomerinė (90 proc.) forma. IgA monomerą gamina cirkuliuojantys limfocitai ir blužnies ir kaulų čiulpų plazminės ląstelės. Daugiausia polimerinio IgA gamina virškinimo trakto ir kvėpavimo takų limfocitai ir plazminės ląstelės. Kai IgA molekulė keliauja per gleivinės epitelį, jis sujungiamas su specialia sekrecine molekule, kuri sekretorinį IgA apsaugo nuo proteolitinių fermentų. IgA sudaro dvi subklasės IgA1 ir IgA2. Serume randama 90 proc. IgA1, o IgA2 daugiausia randama virškinimo trakto ir kvėpavimo takų gleivinių paviršiuje. Gleivinių sekrete aptinkamos abi IgA subklasės.

Esant IgAN glomerulų mezangiume randami IgA depozitai. Depozitai daugiausia susideda iš IgA1 subklasės imunoglobulinų. IgA J-grandinė randama mezangiume taip pat. Sekrecinio IgA mezangiume nerandama, tačiau jis jungiasi prie mezangiumo *in vitro*. IgA depozitų sandara yra polimerinė. Nepakankama sekretorinio IgA gamyba gleivinėse leidžia didesniam antigeno kiekiui stimuliuoti kaulų čiulpus, kur pagaminami didesni IgA kiekiai ir tai galėtų būti pirmine patogenezine IgAN grandimi, nors tai ir nėra įrodyta (6).

Daug tyrimų rodo, kad alternatyvus komplemento sistemos aktyvinimo kelias gali turėti reikšmės IgAN patogenezėje, nes glomeruluose randama C3 ir properdino, išsidėsčiusio panašiai kaip IgA, bei nerandama C1q ir C4. Be to komplemento membranas atakuojančio komplekso radimas glomeruluose palaiko nuomonę, kad komplemento sistema yra svarbus IgAN patogenezės veiksnys. Nustatyta, kad kai kuria IgA agregatai ar IgA mielomos kompleksai aktyvina komplementą *in vitro*, bet nenustatyta, kad IgA depozitai glomeruluose aktyvina komplemento sistemą. Sergant IgAN aktyvinamas C3, bet kas stimuliuoja šį procesą ir patofiziologinė komplemento aktyvinimo reikšmė turi būti įvertinta.

IgA yra svarbiausias imunoglobulinas, kuris apsaugo organizmą nuo virusų ir bakterijų, patenkančių į kvėpavimo takus ar virškinimo traktą. Kadangi makrohematurijai dažnai predisponuoja kvėpavimo takų ar virškinimo trakto ligos, manoma, kad virusai ar bakterijos gali sukelti IgAN, o IgA veikia kaip antikūnas prieš viruso ar bakterijų antigenus. Mezangiumo IgA tyrimai parodė, kad gaminasi specifiniai IgA prieš *herpes simplex* virusą, citomegalovirusą, Epstein-Barr viruso branduolio antigeną, adenovirusą ir pieno antigenus. Įvairių antigenų identifikavimas glomeruluose rodo antigeninės medžiagos heterogeniškumą. Ligoniams, sergantiems IgAN, serume nustatyti IgA antikūnai prieš *Hemophilus parainfluenza*, o mezangiume difuziškai ir globaliai išsidėstę *Hemophilus parainfluenza* antigenai. IgA, išplautas iš biopsinės medžiagos, reaguoja su ligonių mezangiumu, tonzilių ląstelėmis ir ligonių fibroblastų kultūra. IgA glikozilavimo defektas galėtų paaiškinti, kodėl IgA nusėda glo-

meruluose. Esant IgA nefropatijai cirkuliuojančių IgA1 terminalinės galaktozės kiekis ant lankstaus regiono angliavandenių O-jungčių yra sumažėjęs (dėl B ląstelių fermento beta-1,3-galaktoziltransferazės defekto). Todėl IgA1 O-glikanų grandinės yra sutrumpėję. Tiesioginių įrodymų, kad šis fermento defektas skatina susidaryti IgA1 depozitus nėra. Taigi bakteriniai ar virusiniai antigenai, kurie atsiranda gleivinėse, kartu su IgA1 formuoja imuninius kompleksus ir sudaro sąlygas depozitams mezangiume atsirasti.

IgA imuninė sistema. Ligoniams, kurie serga IgAN, serumo IgA būna padidėjęs 50-70 proc. atvejų ir dažnai randami IgA imuniniai kompleksai. Serume randama ir monomerinio, ir polimerinio IgA. Papildomai ligonių serume aptinkama IgA klasės autoantikūnų: IgA klasės reumatoidinis faktorius, antinukleariniai IgA klasės antikūnai, IgA klasės antikūnai prieš kalogeną. Tačiau IgA autoantikūnai yra polispecifiniai ir rodo padidėjusį IgA poliklonininį reaktyvumą, o ne specifinių autoantikūnų prieš antigeną gamybą. Kultivuojami ligonių periferinio kraujo limfocitai gamina daugiau IgA negu sveikų asmenų. Limfocitai sekretuoja daugiau IgA aktyviu ligos periodu ir mažiau esant remisijai.

IgA gamyba labai priklauso nuo T ląstelių. Todėl padidėjusi IgA sintezė rodo pakitusią T ląstelių funkciją. Sergantiems IgAN randama padidėjęs OKT4/OKT8 ląstelių santykis, nes padidėja OKT4 helperių ir sumažėja OKT8 citotoksinių T limfocitų. Literatūroje nurodoma, kad padidėja IgA specifinių T helperių ir sumažėja IgA specifinių supresorių aktyvumas. Nepakankamas IgA imuninių kompleksų klirensas iš kraujo gali būti svarbus IgAN patogenezėje, tačiau tai greičiau pasekmė nei padidėjusio imuninių kompleksų kiekio priežastis.

Glomerulų uždegimo molekuliniai mechanizmai

Chemotaksio ir adhezijos reguliavimas. Uždegimas skirtas kontroliuoti infekcijai ir kito pobūdžio audinių pažeidimui. Uždegimo baigtis gali būti audinių funkcijos ir anatomijos atstatymas arba funkcijos praradimas bei sklerozė. Uždegimo procesas yra daugialypis, pirmiausia išskiriami įvairūs endogeniniai uždegimo mediatoriai (komplementas, eikozanoidai, chemotaksį sukeliantys citokinai), kurie pritraukia neutrofilus. Po to monocitai migruoja per kapiliarų endotelį į audinius ir virsta audinių makrofagais. Makrofagai, priklausomai nuo juos supančios aplinkos, gamina citotoksines medžiagas, išskiria proteolitinius fermentus, citokinus, chemokinus bei atlieka fagocitinę funkciją (7). Neutrofilų, monocitų ir kitų uždegime dalyvaujančių ląstelių migraciją į židinį reguliuoja chemokinai ir adhezinės molekulės (1 lentelė).

Neseniai surastos dvi naujos chemokinų šeimos: limfotaktinai ir fraktalkinai (8). Chemokinai jungiasi prie ląstelių paviršinių G receptorių ir pradeda keisti ląstelių funkciją, formą ir skatina adhezinių molekulių, kurios dalyvauja uždegime ekspresiją. Aktyvinami integrinai, kurie užtikrina tvirtą leukocitų sukibimą su kraujagyslių epitelinėm ląstelėmis. Adhezinės molekulės yra svarbios leukocitų prikibimui prie glomerulų tarpląstelinės medžiagos ir ląstelių. Adhezijos procese dalyvauja imunoglobulinų superšeima (ICAM-l, VCAM-l, PECAM-1), jų ligandai beta1 (Macl, LFA1) ir beta2 integrinai (VLA-4), selektinų šeima ir fraktalkinas (2 lentelė). Jei pavyktų blokuoti leukocitų patekimą į uždegimo židinį, tai būtų svarbi terapinė priemonė.

Prouždegiminiai citokinai. Prouždegiminius citokinus – tumoro nekrozės faktorių-a (TNF-a) ir IL-1b išskiria leukocitai, kurie infiltruoja uždegimo židinį. Aktyviausi yra makrofagai ir neutrofilai, jie ypač aktyviai dalyvauja pažeidžiant audinius (9). TNF-a dalyvaujant interferonui-alfa paverčia makrofagus citotoksinėmis ląstelėmis. Uždegiminės ląstelės taip pat pradeda gaminti IL-1 receptoriaus antagonistus (IL-1-Ra), kurie pašalina IL-1beta perteklių. TNF-a jungiasi prie ląstelių paviršiaus receptorių CD120a ir CD120, kurie perduoda šio citokino poveikį ląstelei. Eksperimentiškai nustatyta, kad IL-1-Ra mažina IL-beta1 poveikį ir uždegimą bei proteinuriją, o anti-TNF-a anti-

1 lentelė. **Leukocitų chemokinų receptoriai ir chemokinai, kurie jungiasi su receptoriais.**

Leukocitai	Chemokinų receptoriai	Chemokinai
Neutrofilai	CXCR CXCR2 CXCR4	IL-8 IL-8, GROα/β, NAP-2 SDF-1
Monocitai	CCR1 CCR2 CCR5 CXCR4	RANTES, MIP-1α, MCP-2 ir3 MCP-1-4 RANTES, MIP-1α, MIP-1β SDF-1
Aktyvuoti T limfocitai	CCR1 CCR2 CCR3 CCR5 CXCR3 CXCR4	RANTES, MIP-1α, MCP-2 ir3 MCP-1-4 RANTES, MIP-1α, MIP-1β IP-10 SDF-1
Eozinofilai	CCR1 CCR3	RANTES, MIP-1α, MCP-2 ir3 Egzotoksinas, RANTES, MCP 2-4
Limfocitai		Limfotaktinas
Nehemopoetinės ląstelės		Fraktalkinas (CX3C)

IL-8 – Interleukinas-8; GRO – su augimu susijęs baltymas; NAP-2 – neutrofilų aktyvintas proteinas-2; SDF-1 – stromos išskirtas faktorius-1; MIP – makrofagų baltymas, kuris sukelia uždegimą; MCP – makrofagų baltymas, kuris sukelia chemotaksį; IP-10 – indukuojamas baltymas-10; RANTES – beta klasės chemokinas, kurį ekspresuoja ir sekretuoja normalios T ląstelės.

2 lentelė. **Adhezinės molekulės, kurios dalyvauja leukocitų ir kraujagyslių endotelio sukibimo procese.**

Endotelio adhezinės molekulės	Leukocitų receptoriai (ligandai)	Funkcija	Poveikis inkstų uždegimui, kai receptorius blokuojamas
P-selektinas	PSLG-1 120 KD P-selektino receptorius	Riedėjimas, adhezija. Tvirtas leukocitų prikibimas	Sumažėja neutrofilų skaičius parenchimoje
ICCAM-1	CD11a/CD18 (LFA-1) CD11b/CD18(Mac-1)	Tvirtas granulocitų ir monocitų prikibimas	Anti-CD 18 ir anti-ICAM-1 antikūnai sumažina leukocitinę nifiltraciją ir proteinuriją
VCAM-1	VLA-4	Tvirtas monocitų prikibimas	Anti-VLA-4 antikūnai sumažina neutrofilų patekimą uždegimo židinα
Fraktalkinas	CX3CR1	Monocitų ir limfocitų chemotaksis ir adhezija	Sumažina monocitinę infiltraciją ir proteinuriją

PSGL – P selektino glikoproteino ligandas-l; ICAM – tarpląstelinio sukibimo molekulė, VCAM – kraujagyslių ląstelių prikibimo molekulė; VLA-4 – labai vėlyvas antigenas-4.

kūnai slopina uždegimą.

Priešuždegiminiai citokinai. Žinoma visa eilė priešuždegiminių citokinų, kurie gaminasi esant glomerulonefritui. Tai natūralūs uždegimo antagonistai, kurie taip pat mažina prouždegiminių citokinų gamybą, uždegimą ir proteinuriją. IL-4 ir IL-13 yra priešuždegiminiai citokinai, kuriuos gamina T limfocitai IL-13 dar gamina makrofagai. Šie citokinai sumažina IL-1 ir TNF-a sintezę makrofaguose (10).

IL-4 ir IL-13 slopina svarbių chemokinų (IL-8, makrofagų baltymo, kuris skatina uždegimą – MIP-1a ir RANTES) sintezę, monocitų adheziją 43, mažina makrofagų galimybes gaminti azoto oksidą ir deguonies radikalus (11).

IL-10 gamina makrofagai,Th2 limfocitai, B ląstelės, putliosios ląstelės, mezangiumo ląstelės. IL-10 sintezę stimuliuoja prouždegiminiai faktoriai TNF, lipopolisacharidai, imuniniai kompleksai. IL-10 veikia makrofagus ir sumažina IL-1, IL-8, IL-12, ir TNF gamybą, padidina tirpių TNF receptorių sintezę, mažina makrofagų galimybes gaminti azoto oksidą ir deguonies radikalus ir sumažina makrofagų glimybę pateikti antigenus kitoms ląstelėms. IL-10 randamas glomeruluose ir koreliuoja su ligos aktyvumu (12).

IL-6 gamina visos ląstelės, kurias aktyvina IL-1beta, TNF. IL-6 pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, nes stimuliuoja AKTH ir steroidų gamybą, sumažina IL-1 ir TNF-a sintezę ir padidina IL-1 ir TNF-a receptorių antagonistų gamybą, mažina deguonies radikalų gamybą (13). IL-6 mažina neutrofilinę infiltraciją, IL-1beta kiekį glomeruluose ir proteinuriją. Transformuojantis augimą faktorius-beta (TGF-beta) yra labai svarbus faktorius, kuris sąlygoja inkstų randėjimą ir lėtinio inkstų nepakankamumo atsiradimą nepriklausomai nuo pažeidimo pobūdžio. TGF-beta yra svarbiausias mediatorius, kuris kontroliuoja imunines ir uždegimines reakcijas. Jis kontroliuoja T ląstelių diferenciaciją, makrofagų slopinimą, citokinų sintezę T ir B ląstelėse, sumažina deguonies radikalų, TNF sintezę, padidina IL-1Ra sintezę ir IL-1 I tipo receptorių ekspresiją. TGF-beta skatina fibronektino ir kalogeno I ir III sintezę bei sumažina proteazių, kurios galėtų suvirškinti tarpląstelinę medžiagą, gamybą. Dėl to glomeruluose kaupiasi tarpląstelinė medžiaga ir progresuoja sklerozė. Aplamai uždegimas yra prouždegiminių ir priešuždegiminių veiksnių pusiausvyra, kurią lemia uždegiminio proceso stadija ir vyraujančios ląstelės uždegimo židinyje.

PATOMORFOLOGIJA

Imunofluorescencinė mikroskopija. Ligonių, kurie serga IgAN, mezangiume dominuoja IgA depozitai. Taip pat randama IgG ir/arba IgM depozitų, kurie išsidėstę taip pat kaip IgA, tik jų švytėjimo intensyvumas būna mažesnis. IgA depozitai būna kartu su IgG 32 proc. ligonių, su IgM – 8 proc. ir kartu su IgG bei IgM – 11 proc. Komplementas C3 kartu su IgA randamas 64 proc. atvejų. Tačiau nerandama C4 ir C1q. Fibrinogeno, difuziškai pasiskirsčiusio mezangiume, randama 25-70 proc. ligonių. Nors daugeliui ligonių IgA būna susikaupęs mezangiume, 10 proc. atvejų jis aptinkamas periferinių kapiliarų sienelėse. Ligos eiga būna sunkesnė, jei IgA randamas periferinių kapiliarų sienelėse (14).

Šviesinė mikroskopija. Būdingiausias IgAN požymis yra mezangiumo išsiplėtimas su įvairaus laipsnio jo ląstelių skaičiaus ir tarpląstelinės medžiagos padidėjimu. Mezangiumo pakitimai skirstomi į 3 tipus. 1. Mezangiumo ląstelių pagausėjimas labiau išreikštas nei tarpląstelinės medžiagos susikaupimas. 2. Mezangiumo ląstelių padaugėja ir tarpląstelinės medžiagos susikaupia panašiai. 3. Tarpląstelinės medžiagos susikaupia daugiau nei padaugėja mezangiumo ląstelių.

Pirmojo tipo pakitimai randami ligos pradžioje, kai nuo ligos pradžios praėjo nedaug laiko. Labai išreikštas daugialąstelėtumas būdingas ūminiam IgAN periodui. Vėliau jis gali sumažėti. Tarpląstelinės medžiagos kiekio padidėjimas rodo lėtinę ligos eigą, kad nuo ligos pradžios praėjo daug laiko. Neretai tarpląstelinės medžiagos susikaupimą lydi išplitusi glomerulosklerozė. Neseniai atlikti tyrimai rodo, kad vaikų, sergančių IgAN, mezangiumo proliferaciją stimuliuoja citokinai IL-1, IL-6, tumoro nekrozės faktorius, trombocitų išskirtas augimo faktorius, transformuojantis augimą faktorius-beta ir kraujagyslių pralaidumo ar endotelio augi-

mo faktorius. Imunohistocheminiai uždegimo aktyvumo ir progresavimo rodikliai yra padidėjęs lygiųjų raumenų aktino-alfa kiekis ir CD44 ekspresija glomeruluose (15,16). CD44 ekspresija glomeruluose yra uždegimo aktyvumo ir progresavimo rodiklis, net geresnis nei lygiųjų raumenų aktino-alfa tyrimas. Kanalėlių pažeidimo laipsnis paprastai koreliuoja su glomerulų pažeidimo laipsniu. Arterijų ir arteriolių sklerozė dažnai būna suaugusiųjų biopsijų preparatuose, bet nebūdinga vaikams.

Elektroninė mikroskopija. Elektronine mikroskopija pakitimai aptinkami mezangiume. Mezangiumo pagausėja dėl išsiplėtusios ląstelių citoplazmos ir susikaupusios tarpląstelinės medžiagos. Beveik visiems ligoniams randama mezangiumo granuliarinių depozitų, kurie lokalizuojasi šalia *lamina densa* ir išsiplėtusiame mezangiume. Periferinių glomerulų kapiliarų sienelėse randami subendoteliniai ir subepiteliniai depozitai. Subendoteliniai depozitai dažniau būna kapiliarų sienelėse, kurios yra arčiau mezangiumo arba kapiliarų kilpų periferinėje dalyje. Subepiteliniai depozitai nebūdingi suaugusiems ligoniams, bet dažnai aptinkami vaikams, jie maži, plokšti ir randami pavienėse kapiliarų kilpose. Kauburių, kurie būdingi poststreptokokiniam glomerulonefritui, niekada nebūna. Vaikams dažnai būna bazinės membranos "lizė". Pažeistose srityse glomerulų kapiliarų sienelės *lamina densa* yra plona ir netaisyklinga, o po epitelio ląstelėmis pasitaiko netaisyklingos formos prašviesėjimų. Epitelinių ląstelių podocitai būna normalūs, bet jų susiliejimas gali būti, jei IgAN pasireiškia nefroziniu sindromu.

Pakartotinos inkstų biopsijos. Jei vaikas, sergantis IgAN, yra klinikinėje remisijoje, tai pakartotinė biopsijos šviesine ir elektronine mikroskopija rodo pagerėjimą, sumažėja ar išnyksta mezangiumo depozitai. Jei biopsija pakartojama ligoniams, kuriems laikosi pakitimai šlapime, tai mezangiume šviesine ir elektronine mikroskopija randama IgA depozitų. Klinikinė remisija gali būti suaugusiems, tačiau histologinio pagerėjimo nebūna. Hialininė arteriosklerozė koreliuoja su hipertenzija. Negalima delsti atliekant pirmą ar pakartotinas biopsijas, nes net nedideli pažeidimai gali progresuoti (17).

KLINIKA

IgAN klinikos spektras yra labai platus – nuo minimalių šlapimo pakitimų ar besimptomės eigos iki ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo. IgAN būdingi penki klinikiniai sindromai: 1) makroskopinė hematurija, besimptomė mikroskopinė hematurija ir/arba proteinurija, 3) ūmus nefritinis sindromas su hipertenzija ir/arba inkstų funkcijos nepakankamumu, 4) ūmus nefrozinis sindromas ir 5) mišrus nefritinis-nefrozinis sindromas.

Dažniausias ligos simptomas yra hematurija. Europoje ir JAV makroskopinė hematurija su proteinurija būna 80 proc. vaikų, sergančių IgAN. Tarp paūmėjimų mikroskopinė hematurija pasitaiko 20-60 proc. ligonių. Recidyvuojanti makroskopinė hematurija yra svarbus vaikų IgAN požymis. Suaugusiems makroskopinė hematurija būna rečiau (18-43 proc.) nei vaikams. Makroskopinė hematurija dažnai atsiranda, kai vaikas suserga kvėpavimo takų infekcija ir rečiau, kai serga kitomis ligomis, kurios pažeidžia gleivines (sinusitu, viduriavimu). Makroskopinę hematuriją kartais lydi juosmens skausmai. Pasikartojantys hematurijos epizodai dažniausiai būna susiję su infekcijos epizodu. Recidyvų skaičius ir intervalai tarp jų gali būti labai įvairūs. Mikroskopinė hematurija pasitaiko 62 proc. ligonių (18).

Esant besimptomei eigai visuomet būna mikrohematurija. Proteinurija randama dažnai, bet ji paprastai neviršija 3,0 g/l. Ligos pradžioje kraujospūdis ir inkstų funkcija būna normalūs.

Inkstai labiausiai pažeidžiami, jei liga prasideda nefritiniu arba nefroziniu sindromu. Dažniausiai būna makrohematurija, hipertenzija lengvo laipsnio. Vaikams didelio kraujospūdžio nebūna. Nefrozinis sindromas būna 10 proc. ligonių. Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas paprastai būna grįžtamas procesas. Aprašyti atvejai, kai formuojasi daug pusmėnulių ir liga greitai progresuoja. Padidėjęs serumo IgA suaugusiems būna 30-50 proc. atvejų, o vaikams tik 8-16 proc. atvejų. Dėl šios priežasties šio tyrimo klinikinė vertė nedidelė.

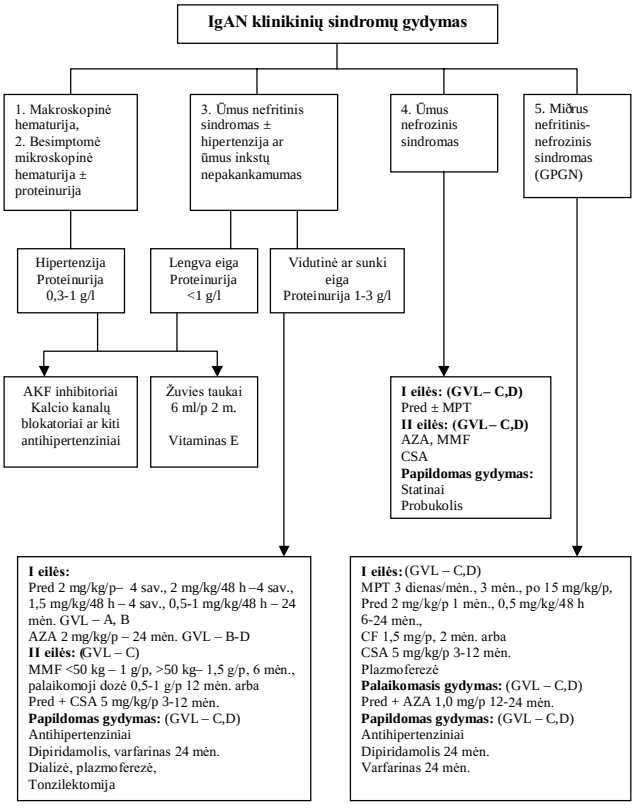
LIGOS EIGA IR PROGNOZĖ

Daugumai suaugusiųjų pastoviai randama hematurija ir/arba proteinurija. Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad po 20 metų inkstų funkcijos nepakankamumas atsiranda 20-30 proc. ligonių. Per metus LIFN atsiranda 1-2 proc. ligonių. Po 5 metų nuo ligos pradžios LIFN būna 5 proc. vaikų, po 10 metų – 6 proc. ir po 15 metų – 11 proc. (18). IgAN progresavimo ir LIFN atsiradimo rizikos veiksniai yra šie: liga prasideda vyresniame amžiuje, nebūna makroskopinės hematurijos, pastovi hipertenzija, nuolatinė proteinurija >1,0 g/l ir sumažėjęs glomerulinės filtracijos greitis. Dažniau ligos eiga būna gerybinė vaikams,o LIFN greičiau atsiranda suaugusiems. Paprastai nedidelė proteinurija, kai atliekama biopsija, yra geros prognozės požymis. Prognozė blogesnė, jei yra difuzinė mezangiumo proliferacija, o ne židininė. Vaikams ir suaugusiems glomerulosklerozė ir pusmėnuliai yra blogos prognozės rodiklis. Kadangi kanalėlių pažeidimas koreliuoja su glomerulų pažeidimu, tai vertinama, kad jis yra antrinis. Arterijų ir arteriolių sklerozė yra svarbus veiksnys, sąlygojantis suaugusiųjų IgAN progresavimą. Vaikams nebūdingas kraujagyslių pažeidimas. Tai gali lemti ligos trukmė.

GYDYMAS

Kol kas IgAN gydymas nėra veiksmingas, nes dideliam procentui vaikų ir suaugusiųjų IgAN sukelia lėtinį inkstų funkcijos nepakankamumą. Duomenys apie IgAN gydymą yra prieštaringi. IgAN gydoma šiomis priemonėmis: 1) gliukokortikoidais, imunosupresantais, fenitoinu, danazoliu, dipiridamoliu, kurie moduliuoja organizmo imuninį atsaką, 2) plazmofereze, kuri pašalina cirkuliuojančius IgA imuninius kompleksus, 3) žuvies taukais ir AKF inhibitoriais, kurie mažina proteinuriją, 4) antibiotikais, kurie skiriami profilaktiškai, ir 5) tonsilektomija, kad organizmas būtų apsaugotas nuo mikrobinių antigenų.

Glukokortikoidai gali būti veiksmingi ligoniams, kai yra nefrozinis sindromas ir nedidelė mezangiumo proliferacija. Ilgalaikis suaugusiųjų gydymas gliukokortikoidais ir imunosupresantais nesustabdė ligos progresavimo. Plazmoforezė kartu su gliukokortikoidais ir imunosupresantais gali būti veiksminga gydant greitai progresuojančią IgA nefropatiją, tačiau pilnas pasveikimas mažai tikėtinas. Danazoliu buvo bandoma tirpdyti imuninius kompleksus, kurių atsiradimą sąlygoja komplementas. Tačiau jo veiksmingumas neįrodytas. Neseniai atlikti tyrimai rodo, kad žuvies taukai vartojami 2 metus gali sumažinti proteinuriją ligoniams sergantiems IgAN. Vartojant žuvies taukus būna mažesnis inkstų pažeidimas, susidaro mažiau IgA imuninių kompleksų (19). AKF inhibitoriai mažina proteinuriją ir apsaugo inkstų funkciją. Profilaktiškai skiriami antibiotikai ir tonzilektomija gali sumažinti makrohematurijos epizodų skaičių, bet šių gydymo metodų nauda nėra įrodyta. Pastaruosius 10 metų mokslininkų ir įvairių specialybių gydytojų darbo grupės pagal paskelbtus mokslinius tyrimus bando įvertinti gydymo veiksmingumą ir skelbia gydymo gaires (20). Šiame straipsnyje apibendrinamos literatūroje pateiktos IgAN klinikinės formos, proteinurijos laipsnis, gydymo gairės ir pateikiamos algoritmo pavidalu (1 pav.). Gydymo gairės gydymo veiksmingumą skirsto į 4 lygius: A – kai gydymo metodas labai rekomenduojamas, B – rekomenduojamas, C – patikimų įrodymų nėra, D – įrodymų nėra (pavieniai atvejai).



***1 pav.* IgA nefropatijos gydymo algoritmas.**
AZA – azatioprinas; MMF – mikofenolato mofetilas; CSA – ciklosporinas; CF – ciklofosfamidas; GPGN – greitai progresuojantis glomerulonefritas; GVL – gydymo veiksmingumo lygis: A – labai rekomenduojama, B – rekomenduojama, C – patikimų įrodymų nėra, D – įrodymų nėra (pavieniai atvejai); MPT – metilprednizolono pulsinė terapija; Pred – prednizolonas.

Literatūra

1. Wyatt R.J., Kritchevsky S.B., Woodford S.Y., Miller P.M., Roy S. 3rd, Holland NH, Jackson E, Bishof NA. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. J Pediatr, 1995, 127, 913-919.

2. Sehic A.M., Gaber L.W., Roy S. 3rd, Miller P.M., Kritchevsky S.B., Wyatt R.J. Increased recognition of IgA nephropathy in African-American children. Pediatr Nephrol, 1997, 11, 435-437.

3. Schmidt S., Ritz E. Genetic factors in IgA nephropathy. Ann Med Interne (Paris), 1999, 150, 86-90.

4. Doxiadis I.I., De Lange P., De Vries E., Persijn G.G., Claas F.H. Protective and susceptible HLA polymorphisms in IgA nephropathy patients with end-stage renal failure. Tissue Antigens, 2001, 57(4), 344-347.

5. Syrjanen J., Hurme M., Lehtimaki T., Mustonen J., Pasternack A. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. Kidney Int, 2002, 61(3), 1079-1085.

6. Harper S.J., Allen A.C., Pringle J.H., Feehally J. Increased dimeric IgA producing B cells in the bone marrow in IgA nephropathy determined by in situ hybridisation for J chain mRNA. J Clin Pathol, 1996, 49, 38-42.

7. Savill J., Rees A.J. Mechanisms of glomerular injury. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology. A.M. Davison, J.S. Cameron, J.-P. Grunfeld, DNS Kerr, E. Ritz, CG Winearls, editors. Oxford University Press, 1997, p. 403-439.

8. Bazan J.F., Bacon K.B., Hardiman G., Wang W., Soo K., Rossi D., Greaves D.R., Zlotnik A., Schall T.J. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature, 1997, 385, 640-644.

9. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-l in disease. Blood, 1996, 87, 2095-2147.

10. Hart P.H., Hunt E.K., Bonder C.S., Watson C.J., Finlay-Jones J.J. Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. J Immunol, 1996, 157, 3672-3680.

11. Erwig L.P., Kluth D.C., Walsh G.M., Rees A.J. Initial cytokine exposure determines macrophage function and renders them un-

responsive to other cytokines. J Immunol, 1998, 161, 1983-1988.
12. Niemir Z.I., Ondracek M., Dworacki G., Stein H., Waldherr R., Ritz E., Otto H.F. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. Am J Kid Dis, 1998, 32, 80-92.
13. Tilg H., Dinarello C.A., Mier J.W. IL-6 and APPs: anti inflammatory and immunosuppressive mediators. Immunol Today, 1997, 18, 428-432.
14. Yoshikawa N., Ito H., Nakamura H. Prognostic factors in childhood IgA nephropathy. Nephron, 1992, 60, 60-67.
15. Kaneko Y., Nakazawa K., Higuchi M., Hora K., Shigematsu H. Glomerular expression of alpha-smooth muscle actin reflects disease activity of IgA nephropathy. Pathol Int, 2001, 51(11), 833-844.
16. Florquin S., Nunziata R., Claessen N., van den Berg F.M., Pals S.T., Weening J.J. CD44 expression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2), 407-414.
17. Lai F.M., Szeto C.C., Choi P.C., Li P.K., Tang N.L., Chow K.M., Lui S.F., Wong T.Y., Ho KK, To KF. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? Am J Kidney Dis, 2002, 39(2), 401-406.
18. Yoshikawa N., Tanaka R., Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropath in children. Pediatr Nephrol, 2001, 16, 446-457.
19. Pestka J.J., Zhou H.R., Jia Q., Timmer A.M. Dietary fish oil suppresses experimental immunoglobulin a nephropathy in mice. J Nutr, 2002, 132(2), 261-269.
20. Wyatt R.J., Hogg R.J. Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. Pediatr Nephrology, 2001, 16, 156-167.

IMMUNOGLOBULINE A NEPHROPATHY

V.Bačiulis, A.Laurinavičius

Summary

Key words: IgA nephropathy, glomerulonephritis, pathogenesis, treatment, children

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN), also known as Berger's Disease, is the most common form of glomerulonephritis in the world. Frequently asymptomatic, it is usually detected when the patient notes gross hematuria or when microhematuria is discovered on routine urinalysis. Ten to thirty percent of patients reach end-stage renal disease after 10–20 years. Risk factors for progression include hypertension, proteinuria, renal disease at presentation and male gender. The pathogenesis of the disease is unknown and there is no specific treatment. Therapy is directed towards treatment of the inflammation, and of the hypertension and proteinuria, if present. During the last 10 years it become obvious that IgAN is important cause of chronic renal failure in children and adults. In this article the IgAN etiology, pathogenesis, clinical course and managemant is reviewed.

Gauta 2002-09-26

RENINĖS HIPERTENZIJOS GYDYMAS

M.MIGLINAS
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

Raktažodžiai: reninė hipertenzija, ištyrimas, gydymas.

Santrauka

Straipsnyje aprašoma reninė hipertenzija, jos pasireiškimo formos, patogenezė, klinikinė eiga, ištyrimas bei gydymas.

ĮVADAS

Inkstų parenchiminės ligos ir arterinė hipertenzija labai glaudžiai tarpusavyje susiję. Dar prieš 150 metų gydytojas Braitas pirmasis aprašė ryšį tarp mažų susiraukšlėjusių inkstų ir širdies kairiojo skilvelio padidėjimo. Inkstų parenchiminės ligos sudaro iki 5% visų hipertenzijos atvejų ir net apie pusę atvejų tarp antrinės hipertenzijos priežasčių. Reninė hipertenzija skirstoma į dvi pagrindines grupes: renoparenchiminę hipertenziją ir renovaskulinę hipertenziją.

RENOPARENCHIMINĖ HIPERTENZIJA

Etiologija. Arterinės hipertenzijos dažnis sergant renoparenchiminėmis ligomis priklauso nuo dviejų pagrindinių faktorių. Pirmasis – tai inkstų pažeidimą sukelianti liga. Sergant glomerulonefritais iki 60% pacientų nustatomas padidėjęs arterinis kraujospūdis, o

sergant tubulointersticinėmis ligomis arterinės hipertenzijos dažnis siekia iki 33%. Antrasis faktorius, lemiantis antrinės arterinės hipertenzijos dažnį sergant inkstų ligomis, yra inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis. Inkstų ligai pasiekus terminalinę stadiją, 80-90% pacientų nustatomas padidėjęs arterinis kraujospūdis.

Patogenezė. Inkstai įvairiais būdais kontroliuoja arterinį kraujospūdį. Sergant inkstų ligomis daugybė faktorių yra susiję su arterine hipertenzija. Pats pagrindinis faktorius – sutrikęs natrio balanso reguliavimas. Sutrikęs natrio šalinimas per inkstus sukelia ekstraląstelinio skysčio tūrio padidėjimą, o šis – arterinę hipertenziją. Natris susilaiko dėl to, kad mažėjant nefronų skaičiui likusiuose nefronuose vyksta procesas, vadinamas hiperfiltracija. Dėl hiperfiltracijos peritubuliniuose kapiliaruose sumažėja hidrostatinis slėgis ir padidėja onkotinis slėgis. Abu šie faktoriai lemia natrio reabsorbcijos padidėjimą inkstų kanalėliuose ir natrio susilaikymą organizme.

Kitas svarbus mechanizmas – padidėjęs periferinių kraujagyslių pasipriešinimas. Manoma, jog padidėjęs ekstraląstelinio skysčio kiekis stimuliuoja tam tikro cirkuliuojančio faktoriaus gamybą. Šis faktorius yra Na/K ATF inhibitorius. Tokiu būdu organizmas mėgina kompensuoti natrio susilaikymą, bet taip pat padidėja ir periferinių kraujagyslių pasipriešinimas.

Sergant lėtine inkstų liga aktyvuojama ir renino-angiotenzino-aldosterono sistema (RAAS). Kraujyje nustatoma padidėjusi RAAS komponentų koncentracija. Daugelyje tyrimų konstatuotas ir padidėjęs kraujagyslių vazopresinis atsakas į angiotenziną II.

Simpatinės nervų sistemos aktyvacija – kitas svarbus mechanizmas, kuriuo sukeliama ir palaikoma arterinė hipertenzija sergant lėtinėmis inkstų ligomis. Simpatinė nervų sistema stimuliuojama padidėjusių aferentinių impulsų, susidarančių nesveikuose inkstuose.

Arterinio kraujospūdžio padidėjimą sergant inkstų liga gali sukelti ir įvairių hipotenzinių medžiagų sintezės inkstuose sumažėjimas. Inkstų šerdinė dalis gamina kininus, prostaglandinus, medulipiną ir kitas hipotenzines medžiagas.

Klinika. Renoparenchiminei hipertenzijai būdingi tokie patys kaip ir esant pirminei hipertenzijai klinikiniai požymiai: galvos skausmai, galvos svaigimas ir kiti sunkiai apibrėžiami nusiskundimai. Vyrauja pagrindinės (inkstų) ligos simptomatika. Renoparenchiminei hipertenzijai būdinga ir žymiai dažnesnis organų taikinių pažeidimas (širdies kairiojo skilvelio hipertrofija, diastolinė ir sistolinė disfunkcija), labiau sutrikęs arterinio kraujospūdžio cirkadinis ritmas.

Ligos eiga ir gydymas. Padidėjęs arterinis kraujospūdis yra vienas iš svarbiausių inkstų ligų progresavimo faktorių (1). Arterinė hipertenzija arba pati sukelia inkstų pažeidimą, arba yra svarbus inkstų pažeidimą skatinantis veiksnys (5).

Unikaliu nefroprotekciniu poveikiu ypač pasižymi AKF inhibitoriai (2, 6, 7, 8, 10). Daugelyje studijų metodologiškai nepriekaišingai įrodytas AKF inhibitorių išskirtinis vaidmuo lėtinant inkstų ligų progresavimą. Toks šios vaistų klasės poveikis įrodytas gydant pacientus, sergančius diabetine nefropatija, proteinurinėmis inkstų ligomis bei lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu. Pacientams, sergantiems proteinurinėmis inkstų ligomis ir lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, vartojant AKF inhibitorius nustatytas ryškus jų antiproteinurinis poveikis, iki 50% sulėtinęs inkstų ligos progresavimą.

Postuluojama, kad AKF inhibitoriai, plėsdami eferentinę (postglomerulinę) arteriolę, sumažina intraglomerulinį spaudimą – svarbiausią inkstų ligų progresavimo faktorių. Teigiamas AKF inhibitorių poveikis inkstams taip pat susijęs su daugeliu kitų faktorių, būtent:

- angiotenzinas II yra augimo faktorius (mitogenas). AKF inhibitoriai, mažindami jo koncentraciją, slopina mezangiumo ir intrarenalinių kraujagyslių ląstelių proliferaciją (antiproliferacinis poveikis);
- AKF inhibitoriai didina bradikinino susidarymą, kuris aktyvuoja metaloproteinazes – fermentus, ardančius ekstraląstelinę matriksą (antifibrozinis, antisklerozinis poveikis);

***1 lentelė*. Renovaskulinės hipertenzijos sindromą sukeliančios priežastys.**

Pažeidimo tipas	Pažeidimo pobūdis
Dviejų inkstų hipertenzija (yra sveikas kontralateralinis inkstas)	Aterosklerozinė inkstų arterijos stenozė Inkstų arterijos fibromuskulinė displazija Inkstų arterijos aneurizma Inkstų arterijos embolizacija Arterioveninė fistulė Trauminė arterijos okliuzija Feochromocitoma, spaudžianti inkstų arteriją Metastazuojantis tumoras
Vieno inksto hipertenzija (totalinės inkstų masės ischemija)	Vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė Abipusė (bilateralinė) inkstų arterijų stenozė Aortos koarktacija Vaskulitas (mazginis poliarteritas ir Takajasu liga)

***2 lentelė*. Klinikiniai sindromai, susiję su renovaskuline hipertenzija.**

Ankstyva arba vėlyva hipertenzijos pradžia (< 30 arba > 50 metų)
Gydytos arterinės hipertenzijos kontroliavimo pablogėjimas (gydymui rezistentiška hipertenzija)
Inkstų funkcijos blogėjimas gydant arterinę hipertenziją
Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas sergančiajam arterine hipertenzija
Polinkis hipervolemijai, galinčiai manifestuoti kaip plaučių edema

- bradikininas stimuliuoja azoto oksido sintezę (vazodilatacinis poveikis);
- AKF inhibitoriai tiesiogiai mažina glomerulų bazinės membranos pralaidumą ir dėl to mažėja proteinurija - svarbus inkstų ligų progresavimo faktorius (antiproteinurinis povekis);
- proteinurija proksimalinių kanalėlių ląstelėse skatina galingo vazokonstriktoriaus – endotelino 1 (ET 1) - išsiskyrimą. Yra duomenų, kad kai kurie AKF inhibitoriai sumažina ET 1 lygį.
- AKF inhibitoriai slopina aldosterono susidarymą, kuris pasižymi profibroziniu veikimu.

Svarbūs šie momentai:

- optimali AKS kontrolė (<140/90 mm Hg) (3, 4, 9);
- atskiriems pacientų pogrupiams AKS dar mažesnis: <130/85 mm Hg pacientams esant proteinurijai < 1g/24h; < 125/75 mm Hg esant proteinurijai > 1 g/24h ir/arba lėtiniam inkstų funkcijos nepakankamumui;

AKF inhibitoriai – pagrindinis nefroprotekcinis vaistas. Pageidautina skirti ilgo veikimo AKF inhibitorius.

Skyrimo tikslas - proteinurijos sumažinimas arba stabilizavimas, optimalus arterinio kraujospūdžio mažinimas.

Nepasiekiant tikslo taikyti kombinuotą terapiją, pridėti ilgo veikimo kalcio kanalų blokatorių.

Ir po to nepasiekiant tikslo – AKF inhibitorių dozę didinti kas 3 mėnesius iki maksimalios dozės.

Patikrinti valgomosios druskos vartojimą (elektrolitai paros šlapime, Na^+ neturėtų viršyti 80-100 mmol/24 h).

Svarstyti galimybę pridėti nedidelę tiazidinio diuretiko dozę (jeigu kreatininas viršija 177 mmol/l, tiazidiniai diuretikai nebeefektyvūs ir skirtini kilpiniai diuretikai).

RENOVASKULINĖ HIPERTENZIJA

Ją gali sukelti daug būklių, tačiau dažniausia priežastis – aterosklerozinė inkstų arterijos stenozė (žr. 1 lentelę). Inkstų arterijos stenozė (IAS) skirstoma į abipusę ir vienpusę. Renovaskulinės hipertenzijos sindromas – tai antrinis arterinio kraujospūdžio padidėjimas, sąlygotas tam tikrų būklių, sutrikdančių arterinę inkstų kraujotaką ir sukeliančių inkstų audinio ischemiją. Inkstų arterijos stenozė pasireiškia renovaskuline hipertenzija. Procesui progresuojant gali sutrikti inkstų funkcija.

Patogenezė. Hemodinamiškai reikšminga laikoma inkstų arterijos stenozė > 70% siaurinanti kraujagyslės spindį. Mažesnio laipsnio stenozės (< 65 – 70%) yra hemodinamiškai nereikšmingos ir dažniausiai nustatomos atsitiktinai, pacientui atliekant aortografiją dėl kitų priežasčių (įvertinant pilvo aortos aneurizmas ar periferinių kraujagyslių ligą). Kadangi ir kliniškai nereikšmingos aterosklerozinės stenozės gali progresuoti, reikia stebėti pacientą ir reguliariai pakartotinai vertinti inkstų arterijos anatomiją.

Išsivysčius kritiniam stenozės lygiui (> 70%) inkstuose stimuliuojama tam tikri mechanizmai, kuriais stengiamasi palaikyti inkstų kraujotaką. Pagrindinis yra RAS aktyvavimas, dėl to padidėja sisteminis kraujospūdis ir atsikuria inkstų kraujotaka. Svarbūs yra ir kiti mechanizmai: simpatinės nervų sistemos aktyvavimas, endotelino išsiskyrimas, azoto oksido sintezės sumažėjimas.

Klinika. Šiandien, kai arterinės hipertenzijos gydymui plačiai skiriami AKF inhibitoriai ir vis plačiau angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB), daugumai pacientų esant renovaskulinei hipertenzijai (iki 80%) sėkmingai pavyksta kontroliuoti kraujospūdį. Renovaskulinė hipertenzija dažniausiai įtariama, kai yra kuris nors iš jai charakteringų klinikinių sindromų (2 lentelė).

Paskutiniai trys klinikiniai sindromai dažniausiai rodo, kad yra abipusė inkstų arterijos stenozė.

Inkstų arterijos stenozės eiga. Inkstų arteriografinėse studijose reikšminga inkstų arterijos stenozė (> 70%) diagnozuojama iki 5 - 10% pacientų, sergančių arterine hipertenzija. Jeigu arterinė hipertenzija atkakli ar gydymui rezistentiška, pacientų su IAS proporcija padaugėja iki 20-40%. Inkstų arterijos aterosklerozinės stenozės natūrali eiga gali labai varijuoti. Liga progresuoja 40-60% pacientų ir maždaug pusei iš jų per 5-7 metus išsivysto visiška inkstų arterijos okliuzija. Kuo didesnio laipsnio stenozė, tuo sparčiau progresuoja pažeidimas.

Inkstų arterijos stenozės diagnostika. Inkstų angiografija. Konvencinė inkstų angiografija yra aukso standarto tyrimas diagnozuojant inkstų arterijos stenozę. Punktuojama periferinė arterija, kateteris įvedamas į aortą. Atliekama pilvo aortograma, galima ir selektyviai kateterizuoti inkstų arterijas. Tyrimo metu sunaudojama apie 100 ml kontrastinės medžiagos. Kiti tyrimai taikomi skriningui – tai inkstų kraujagyslių *dupleks* skenavimas, izotopinės renogramos po kaptoprilio skyrimo (kaptoprilio testas).

Inkstų arterijos stenozės gydymas. Yra penki inkstų arterijos stenozės gydymo būdai (11, 12):

1) chirurginė revaskuliarizacija;
2) perkutaninė transluminalinė reninė angioplas-

tika (PTRA);

3) PTRA su endovaskuliniu stentavimu;
4) endovaskulinis stentavimas;
5) medikamentinis gydymas.

Inkstų arterijos stenozės gydymo pagrindiniai tikslai – efektyviai sumažinti kraujospūdį ir išsaugoti inkstų funkciją. Pirmiausia gydoma vaistais ir tik esant gydymui rezistentiškiems atvejams taikomos revaskuliarizacinės intervencijos.

Chirurginė revaskuliarizacija. Chirurginė revaskuliarizacija taikoma pacientams, jeigu PTRA būna nesėkminga arba kartu su inkstų arterijos stenoze yra ir ryškus abdominalinės aortos aterosklerozinis pažeidimas. Sėkminga chirurginė revaskuliarizacija ilgam atitaiso pažeisto inksto kraujotaką (inksto 5 metų išgyvenamumas siekia 80%).

Perkutaninė inkstų arteriografija. Tai angiografinis metodas, kai stenozavusi inkstų arterija išplečiama kateteriu, kurio gale įtaisytas cilindro formos pripučiamas balionas. Tai pasirinkimo metodas gydant inkstų arterijos stenozę. Šio metodo pagrindinis trūkumas – didelis ankstyvos restenozės dažnis (apie 35%). PTRA sėkmingai taikoma fibromuskulinės displazijos stenozėms gydyti bei aterosklerozinėms stenozėms, kai stenozė yra ne inkstų arterijos žiotyse ir jos ilgis < 10 mm. PTRA mažiau tinka žiočių stenozėms bei okliuziniams ir difuziniams pažeidimams gydyti.

Endovaskulinis stentavimas gali būti pirminis ir antrinis (antrinis - po nesėkmingos PTRA). Dažniausiai naudojami *Palmaz* tipo stentai. Šis gydymo metodas labiausiai tinka aterosklerozinėms inkstų arterijos žiočių stenozėms gydyti. Restenozės dažnis siekia tik apie 15%.

Endovaskulinės procedūros (ypač stentavimas), jeigu jos techniškai sėkmingos, gerai apsaugo ar stabilizuoja inkstų funkciją, tinka ischeminei nefropatijai gydyti. Entuziazmas panaudoti šias intervencijas renovaskulinei hipertenzijai gydyti pastaraisiais metais žymiai sumažėjo. Aterosklerozės sukelta renovaskulinė hipertenzija po šių intervencijų pagydoma labai retai, kartais pagerėja kraujospūdžio kontroliavimas (pacientui reikia mažiau antihipertenzinių vaistų), bet ir šis efektas būna trumpalaikis. Naujausi tyrimai rodo, kad renovaskulinės hipertenzijos medikamentinio gydymo efektyvumas prilygsta endovaskulinių intervencijų efektyvumui. Pagal šiuolaikines rekomendacijas nei PTRA, nei stentavimas negali būti pirmo pasirinkimo priemonės (dėl komplikacijų rizikos) padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti. Išimtį sudaro tik fibromuskulinė displazija, kuriai esant PTRA labai sėkminga ir hipertenzija dažnai visiškai pagydoma. Kai yra aterosklerozinė renovaskulinė hipertenzija, intervencinės revaskuliarizacinės procedūros taikomos tik tais atvejais, kai gydymui rezistentiška hipertenzija arba blogėja inkstų funkcija. Revaskuliarizacinių intervencijų nauda labai abejotina, jeigu vaistais pavyksta kontroliuoti kraujospūdį ir inkstų funkcija stabili.

Medikamentinis gydymas. Labai didelei pacientų su renovaskuline hipertenzija daliai arterinį kraujospūdį pavyksta sumažinti vaistais. Ypač efektyvūs AKF inhibitoriai, tačiau kartais šie vaistai gali sukelti ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, daugiausia tais atvejais, kai yra bilateralinė liga, hipovolemija, pacientas vartoja nesteroidinius priešuždegiminius vaistus. Laikantis atsargumo priemonių (kreatinino, kalio monitoriavimas per pirmąsias vaisto skyrimo savaites) AKF inhibitoriai yra saugūs ir labai efektyvūs. Efektyviai arterinį kraujospūdį mažina ir β blokatoriai, ARB, KKB. Nepaprastai efektyvus yra AKF inhibitoriaus ir KKB derinys.

Literatūra

1. Klagg M.J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N. Engl. J. Med. 1996; 34: 13 – 18.

2. World Health Organization International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. *J Hyperten* 1998; 16: 127–137

3. Mancia G., Sega R., Milesi C., Cesana G., Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454–457.

4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1760.

5. Perry H.M., Miller J.P., Fornoff J.R. *et al*. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587–594.

6. Maschio G., Alberti D., Janin G. *et al*. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334: 939–945.

7. The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.

8. Schwenger V., Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1998; 13: 3091–3095.

9. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 98-4080, 1997

10. Jafar T.H., Landa M., Schmid C. *et al*. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) on the progression of non

diabetic renal disease: interim results from a pooled analysis of randomized control trials. *JASN*1998; 9: 378.

11. Textor S.C. Radiographic evaluation of the renal vasculature. Curr Opin Nephrol. Hypertens. 1996: 5: 541 – 551.

12. Webster J. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. J. Hum. Hypertens. 1998; 12: 329 – 335.

TREATMENT OF RENAL HYPERTENSION

M. Miglinas

Summary

Key words: renal, hypertension, evaluation, management.

The article deals with the renal hypertension, its clinical manifestations, pathogenesis, natural history, evaluation and treatment.

Gauta 2002-09-24

LĖTINIO INKSTŲ FUNKCIJOS NEPAKANKAMUMO GYDYMAS

E.ŽIGINSKIENĖ

Kauno medicinos universiteto Nefrologijos klinika

***Raktažodžiai**: lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, konservatyvus gydymas, pakaitinė inkstų terapija, hemodializė, gydymo kokybė.*

Santrauka

Straipsnyje aptariama konservatyvus lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo gydymas ir pakaitinės inkstų terapijos metodai. Pateikiami 1996-2000 m. Lietuvoje atlikto hemodializuojamų pacientų gydymo kokybės ir jos pokyčių tyrimo duomenys, aptariant konservatyvaus gydymo rezultatus.

ĮVADAS

Ligoniams, sergantiems inkstų liga, inkstų funkcija tiriama nustatant glomerulų filtracijos greitį (GFG). Lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (LIFN) yra progresuojantis GFG mažėjimas dėl neatitaisomo nefronų žuvimo.

LIFN gydymą galima suskirstyti į konservatyvų gydymą ir pakaitinę inkstų terapiją, kuri pradedama išsivysčius galutiniam inkstų funkcijos nepakankamumui (IFN). Daugelyje šalių didėja ligonių, gydomų pakaitine inkstų terapija, skaičius. 2000 m. pabaigoje pasaulyje buvo 1 375 000 pacientų, sergančių galutiniu inkstų funkcijos nepakankamumu ir gydomų pakaitine inkstų terapija. Šių pacientų skaičius skirtingose šalyse svyruoja nuo mažiau nei 100 iki daugiau nei 1000/mln. gyventojų (1). Kol inkstų funkcija nepasiekusi galutinės stadijos, pacientai gydomi tik konservatyviai. Norint kuo toliau atitolinti pakaitinės inkstų terapijos etapą, svarbu laiku pradėtas ir tinkamas konservatyvus LIFN gydymas. Pradėjus pakaitinę inkstų terapiją konservatyvus gydymas nenutraukiamas, bet tęsiamas toliau. Jis turi būti pastovus. Nuo pacientų gydymo šiame etape kokybės priklauso jų mirštamumas ir gyvenimo kokybė.

Konservatyvus LIFN gydymas

Konservatyvaus LIFN gydymo tikslai (2, 3):

1. Gydyti ligą, sukėlusią inkstų funkcijos nepakankamumą.
2. Nepabloginti inkstų funkcijos.
3. Sulėtinti IFN progresavimą.
4. Gydyti IFN sukeltas komplikacijas.

1. Yra svarbu **pagrindinės inkstų ligos** bei jos paūmėjimų gydymas. Esant staigiam inkstų funkcijos pablogėjimui LIFN fone, būtina nustatyti ir šalinti priežastis. Dažniausios priežastys, galinčios paryškinti inkstų funkcijos nepakankamumą, yra šios:

– sumažėjusi inkstų perfuzija dėl hipovolemijos (viduriavimas, vėmimas, kraujavimas, diuretikų vartojimas), hipotenzijos (miokardo disfunkcija, perikardo ligos, šokas), infekcijos (sepsis), dėl vaistų, mažinančių GFG, vartojimo (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI));

– nefrotoksinių vaistų skyrimas (dažniausiai aminoglikozidų grupės antibiotikai, radiokontrastinės medžiagos (ypač sergantiems diabetine nefropatija, mielomine liga), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo);

– šlapimo takų obstrukcija.

2. Norint **nepabloginti inkstų funkcijos** būtina pagal kreatinino klirensą koreguoti vaistų, išsiskiriančių per inkstus, dozes, ilginti laiko intervalus tarp vartojamų dozių. Pagal galimybes reikia vengti nefrotoksinių vaistų ir jų derinių, intraveninių radiokontrastinių medžiagų. Dėl šlapimo takų infekcijos pavojaus pacientams, sergantiems LIFN, nepatartini instrumentiniai šlapimo takų tyrimo metodai, šlapimo pūslės kateterizacija. Reikia žinoti, kad nėštumas greitina LIN progresavimą.

3. Siekiant **sulėtinti inkstų funkcijos nepakankamumo progresavimą**, visose ligos stadijose rekomenduojama hipertenzijos korekcija (3). Pirmiausiai rekomenduojama pradėti nuo AKFI, o jei jų pacientas netoleruoja, – angiotenzino II receptorių blokatorių. Jie mažina arterinį kraujospūdį ir proteinuriją. Ypač rekomenduotini sergant diabetine nefropatija ir esant širdies nepakankamumui. Nevartotini tais atvejais, kai inkstų kraujotaka priklauso nuo angiotenzino II kiekio. Jei reikia, hipertenzijos gydymui galima pridėti kalcio kanalų blokatorių ar beta adrenoblokatorių (4).

Papildomas antihipertenzinės terapijos tikslas – mažiausiai 50 proc. sumažinti proteinuriją. Todėl net ir normalų arterinį kraujospūdį turintiems pacientams, jei yra proteinurija, kuri yra su hemodinamika susijusio glomerulų pažeidimo žymė, turi būti skiriamas šis gydymas.

Esant hipervolemijai pacientams rekomenduojama skirti diuretikus. Tinka kilpiniai diuretikai (furozemidas, torazemidas). Tiazidiniai tinka tik tol, kol GFG>30 ml/min. Dėl hiperkalemijos pavojaus reikia vengti kalį sulaikančių diuretikų (spironolaktono, triamtereno).

Maiste siūloma riboti natrio chloridą (3-4 g/p.).

Inkstų funkcijos nepakankamumo progresavimą lėtina baltymo kiekio ribojimas maiste. Vieni autoriai rekomenduoja baltymo kiekį riboti iki 0,6-0,8 g/kg/p. (3), kiti – 0,8-1 g/kg/p. (5), paliekant tik vertingą baltymą. Eksperimentu įrodyta, jog baltymingas maistas ar amino rūgščių infuzija didina inkstų kraujotaką ir GFG, o hiperfiltracija žaloja glomerulus ir skatina LIFN progresavimą. Paskutiniais metais atlikti tyrimai griežtai riboti baltymų maiste jau neberekomenduoja. Ureminiai toksinai sąlygoja anoreksiją, pykinimą, vėmimą, todėl ligoniai baltymingo maisto suvartoja ir taip žymiai mažiau. Vaikams, sergantiems LIFN, baltymo kiekis maiste turėtų būti ne mažesnis kaip 1 g/kg/p., nes jis reikalingas augančiam organizmui.

Hiperfosfatemijos, hiperurikemijos, hiperlipidemijos bei metabolinės acidozės korekcija taip pat turi įtakos LIFN progresavimo lėtinimui (gydymo rekomendacijos pateikiamos toliau).

4. Mažėjant inkstų funkcijai vystosi daug sutrikimų. Todėl svarbi konservatyvaus LIFN gydymo dalis yra **gydyti inkstų nepakankamumo sukeltas komplikacijas**.

Skysčių perteklius. Vanduo organizme pradeda kauptis, kai GFG sumažėja iki 10-15 ml/min. (3). Skysčiai ribojami pagal formulę: paros diurezė + 400 ml. Kasdien skiriami diuretikai (paprastai kilpiniai). Maiste ribojamas natrio chloridas. Galima panaudoti osmodiarėją.

Hiperkalemija. Ligonių, sergančių LIFN, kraujyje dažnai ilgai palaikoma normali kalio koncentracija, kol neatsiranda oligurija ar GFG nesumažėja žemiau 5 ml/min. (3). Esant lėtinei hiperkalemijai rekomenduojama riboti daug kalio turinčius maisto produktus, vartoti kilpinius diuretikus, kalį sujungiančias jonų apykaitines dervas (Kayexalate, Calcium Resonium, Sorbisteritum). Pastarąsias, pavyzdžiui, 20 g Sorbisterito 1-2 kartus per dieną, patariama gerti su 150 ml skysčio, pageidautina su sorbitoliu. Pagal galimybę reikia vengti vaistų, didinančių kalio koncentraciją kraujo plazmoje (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kalį sulaikančių diuretikų, AKFI).

Jei ištinka ūminė hiperkalemija, rekomenduojama leisti į veną 10-30 ml 10 proc. kalcio gliukonato, 500-250 ml 5-10 proc. gliukozės su 4-5 VV insulino, beta 2 agonistų, 4,2 proc. natrio hidrokarbonato. Nepadedant konservatyviam gydymui ar, jei kalio koncentracija kraujyje pasiekia 7 mmol/l, indikuotina hemodializė.

Metabolinė acidozė. Kai pacientų, sergančių LIFN, GFG tampa mažesnis nei 30 ml/min., atsiranda acidozės rizika (3). Acidozę koreguoti reikia dėl kelių priežasčių. Vandenilio jonų perteklius asocijuojasi su kalcio ir fosfatų atsipalaidavimu iš kaulų, o dėl to progresuoja inkstinė kaulų liga. Ureminė acidozė didina skeleto raumenų nykimą, trikdo albumino sintezę, todėl mažėja kūno masė, vystosi raumenų silpnumas. Acidozės gydymas pradedamas, kai serumo bikarbonatų kiekis tampa mažesnis kaip 15-20 mmol/l (3). Metabolinė acidozė gydoma geriamu natrio hidrokarbonatu (0,5-1 meq/kg/d), kalcio karbonatu. Jei pacientas gydomas stacionare, į veną lašinama natrio hidrokarbonato, kurio kiekis apskaičiuojamas pagal formulę:

BE x 0,6 x kūno masė (kg) = 4,2 proc. soda (ml).

Kalcio–fosforo apykaitos sutrikimai. LIFN beveik

visada asocijuojasi su kalcio–fosforo metabolizmo sutrikimais (6). Šie sutrikimai pradeda vystytis dar ankstyvųjų inkstų funkcijos nepakankamumo stadijų metu. Jam progresuojant ryškėja ir kalcio–fosforo apykaitos sutrikimai, vystosi antrinis hiperparatiroidizmas, kuris yra pagrindinis inkstinės osteodistrofijos rizikos veiksnys (7). Blogėjant inkstų funkcijai padidėja fosforo retencija, mažėja kalcitriolio (aktyvaus vitamino D) sintezė, kalcio absorbcija ir retencija. Šie pokyčiai skatina didesnę parathormono (PTH) sintezę ir sekreciją (8, 9). Ligai progresuojant sumažėja vitamino D ir kalcio receptorių paraskydinėse liaukose skaičius. Dėl to paraskydinės liaukos tampa labiau rezistentiškos kalcitrioliui ir kalciui (8). Fosforas nepriklausomai nuo kalcio ir kalcitriolio skatina paraskydinių liaukų hiperplaziją, didėja PTH sintezė ir sekrecija (8, 11). Dėl padidėjusio PTH kiekio poveikio kaulams vystosi *osteitis fibrosa* (11). Fosforas, kalcis ir kalcitriolis – trys pagrindiniai veiksniai, kurių kontrolė svarbi siekiant išvengti antrinio hiperparatiroidizmo išsivystymo.

Norint koreguoti hiperfosfatemiją, kai GFG yra mažesnis kaip 60 ml/min., reikia pradėti riboti maisto produktus, turinčius daug fosfatų. GFG pasiekus 25-30 ml/min. reikia pradėti vartoti fosforą sujungiančių preparatų (12). Gana efektyvūs yra aliuminio turintys fosforą sujungiantys preparatai (Almagelis, Venter), tačiau dėl galimos aliuminio intoksikacijos jie retai vartojami. Šiuo metu plačiausiai vartojami fosforą sujungiantys preparatai – tai kalcio turinčios druskos (6). Lietuvoje plačiausiai vartojamas kalcio karbonatas. Norint, kad kalcio karbonatas sujungtų maiste esantį fosforą, jį reikia vartoti valgio metu arba iš karto po valgio. Jo skiriama nuo 2,5 g iki 15-20 g per parą, bet dažniausiai neviršijama 6 g dozės (6). Dozė didinama laipsniškai, kol plazmos fosfatai sumažėja iki pageidaujamo lygio (1,5 mmol/l) arba atsiranda hiperkalcemija. Fosforą sujungiantys preparatai vartojami nuolat. Yra sukurti nauji preparatai fosfatams sujungti, neturintys kalcio ir aliuminio. Vienas iš jų – RenaGel. Tai neabsorbuojamas katijoninis polimeras, veikiantis jonų apykaitos pagrindu. Lietuvoje šio preparato kol kas nėra.

Antrinis hiperparatiroidizmas gydomas kalcitrioliu (1,25-dihidroksi-vitaminu D_3), kurio koncentracija sumažėja esant IFN (13, 14). Gydymui gali būti skiriamas ir 1α hidroksicholekalciferolis (alfakalcidolis), kuris kepenyse greitai virsta kalcitrioliu (14). Kalcitriolis ir 1α hidroksicholekalciferolis yra aktyvūs vitamino D metabolitai. Jie mažina PTH koncentraciją pacientų kraujyje (9). Aktyvus vitaminas D gali būti skiriamas antriniam hiperparatiroidizmui gydyti, kai sureguliuota kalcio ir fosforo koncentracija kraujyje, o PTH koncentracija padidėjusi daugiau kaip tris kartus (12). Juo gydant būtina monitoriuoti kalcio, fosforo ir PTH koncentracijas (14). Serumo kalcio ir fosforo koncentracijas rekomenduojama tirti net kas 1-2 savaites, o esant bent vienai iš jų padidėjusiai gydymas aktyviu vitaminu D nutraukiamas dėl minkštųjų audinių kalcifikacijos grėsmės (14).

PTH koncentracijos stebėjimas svarbus norint užkirsti kelią per dideliam PTH sekrecijos nuslopinimui, nes priešingu atveju – gali vystytis adinaminė kaulų liga (14).

Antrinė hiperurikemija. Nustačius hiperurikemiją reikia rekomenduoti riboti daug purinų turinčius maisto produktus, o jei tai nepadeda, atsižvelgiant į GFG skirti alopurinolį (100-200 mg/p.) (3).

Inkstinė anemija. Sergantiesiems lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu paprastai, kai GFG tampa mažesnis kaip 30 ml/min., atsiranda anemija (17). Pagrindinė inkstinės anemijos priežastis – nepakankama eritropoetino gamyba (17, 18, 19). Eritropoetiną gamina peritubulinės endotelino ląstelės. Blogėjant ekskrecinei inkstų funkcijai mažėja ir eritropoetino gamyba. Jos mažėjimas koreliuoja su kreatinino klirenso mažėjimu. Papildomi veiksniai, skatinantys LIFN sergančių pacientų anemijos vystymąsi, yra absoliuti ar funkcinė geležies stoka (19, 20), folinės rūgšties stygius (17, 18). Eritropoetinas pradedamas skirti esant hemoglobino koncentracijai mažesnei kaip 100 g/l. Indikacijas gydymui po stacionarinio ištyrimo eritropoetinu nustato ir jo dozę koreguoja pagal hemoglobino koncentraciją ir hematokrito dydį nefrologai. Tikslinis hemoglobinas: 110-120 g/l, hematokritas-33-36 proc. (16, 21). Siekiant gero atsako į gydymą eritropoetinu būtina palaikyti pakankamas geležies atsargas organizme. Tuo tikslu skiriami geležies preparatai. Jei geriamieji geležies preparatai nekoreguoja geležies deficito, o taip būna dažnai, jie skiriami į veną. Esant trūkumui reikia skirti folinę rūgštį, vitaminą B_{12}.

Gydant anemiją svarbu ureminių kraujavimų stabdymas. Ertitrocitų masė perpilama tik tuo atveju, jei yra ūmus nukraujavimas, lemiantis nestabilią hemodinamiką, ar ryški anemija, pasireiškianti klinikiniais simptomais, bei esant rezistentiškumui eritropoetinui.

Ureminių simptomų mažinimas. Siekiant sumažinti niežulį rekomenduojama **normalizuoti fosforo koncentraciją kraujyje**, skirti antihistamininius vaistus,

padeda ir ultravioletinis kūno apšvitinimas, enterosorbcija, plazmaferezė. Pacientus, sergančius LIFN, vargina virškinimo trakto simptomai. Esant nemaloniam kvapui iš burnos patariama skalauti burną pusiau skiestu vandenilio peroksidu. Jei vargina anoreksija, pykinimas, vėmimas, rekomenduojama maistą skaninti natūraliais prieskoniais (petražolės, svogūnai), o sunkesniais atvejais skiriamas metoklopramidas. Skrandžio, dvylikapirštės žarnos erozijos gydomos H_2 blokatoriais.

Esant *hiperlipidemijai* rekomenduojama dieta hipertrigliceridemijos gydymui, statinai – esant hipercholesterolemijai (retai).

Perikardito, ureminės neuropatijos diagnozė – tai indikacija pradėti pakaitinę inkstų terapiją.

Visiems pacientams, sergantiems galutiniu IFN, reikalingas gydymas, pakeičiantis neveikiančius inkstus. Pakaitinė inkstų terapija paprastai pradedama, kai glomerulų filtracija (pagal kreatinino klirensą) sumažėja iki 10-15 ml/min.

Hemodializė (HD), peritoninė dializė ir inkstų transplantacija – tai pagrindinės pakaitinės inkstų terapijos rūšys (22). Didžioji pacientų dalis (68,4 proc. visų gydomų pakaitine inkstų terapija arba 89 proc. visų dializuojamų pacientų pasaulyje) gydomi HD (1). HD procedūros metu toksinės medžiagos ir vanduo pro pusiau pralaidžią membraną (dializatorių) teka iš paciento kraujo į dializatą – tokiu būdu išvalomas kraujas. HD procedūrai atlikti reikalingas aparatas, vadinamas *dirbtiniu inkstu*. Kad būtų galima atlikinėti HD, pacientui reikia atlikti nedidelę operaciją, suformuoti kraujagyslinę jungtį – arterioveninę fistulę. Paprastai arterioveninė jungtis formuojama nedominuojančios rankos dilbio apatiniame trečdalyje, sujungiant *v. cephalica* galą su *a. radialis* šonu. Idealu, kai gydymas programinėmis HD pradedamas per iš anksto suformuotą jungtį. Todėl labai svarbu, kad ligoniai, sergantys LIFN, laiku būtų atsiųsti nefrologui. Lietuvoje yra sveikatos apsaugos ministro įsakymu patvirtinti reikalavimai gydymo HD pradžiai (23). **Orientaciniai biocheminiai rodikliai, kada turi būti formuojama arterioveninė jungtis**: kreatinino koncentracija kraujyje 450-600 μmol/l, šlapalo – 25-30 mmol/l, kreatinino klirensas 15-20 ml/min. Vyresniems kaip 60 metų amžiaus ir sergantiems diabetine nefropatija ligoniams: kreatininas 400-500 μmol/l, šlapalas 25-30 mmol/l, kreatinino klirensas 15-25 ml/min. (23). Jei kraujagyslinė jungtis iš anksto suformuota nebūna, gydymą HD tenka pradėti naudojant laikiną dvikanalį kateterį, įvestą į centrinę veną (jungo ar poraktikaulinę), o tai dažnai komplikuojasi kateterine infekcija, sepsiu.

Indikacijos gydymui programinėmis hemodializėmis:

1. Kreatinino klirensas 10-15 ml/min.
2. Kreatinino kiekis kraujo serume daugiau kaip 600-700 μmol/l.
3. Šlapalo kiekis kraujo serume daugiau kaip 35-40 mmol/l.

(Sergant diabetine nefropatija atitinkamai kreatinino klirensas 20-15 ml/min., o kreatinino kiekis kraujo serume daugiau kaip 600 μmol/l.)

4. Aiškūs uremijos simptomai: ureminis gastritas, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, kraujavimu iš skrandžio erozijų, CNS veiklos sutrikimai – dėmesio susilpnėjimas, depresija ar euforija, darbingumo sumažėjimas, sunki anemija, reikalaujanti eritropoetino terapijos, varginantis odos niežėjimas, "neramių kojų" sindromas (23).

Pradėjus gydymą programinėmis HD, pacientas atvyksta į HD skyrių tris kartus per savaitę (rečiau du kartus), procedūra trunka keturias valandas. Kiekvienos HD procedūros metu į arterioveninę fistulę įduriamos dvi adatos, jos prijungiamos prie magistralių, kuriomis kraujas aparato pagalba teka į dializatorių ir iš jo. Per vieną adatą kraujas paimamas iš organizmo, išvalomas filtru, o per kitą adatą grįžta atgal. HD yra efektyvus metodas pašalinti iš organizmo toksiniams medžiagų apykaitos produktams ir skysčių pertekliui. Bet pastarieji nuo vienos iki kitos procedūros kaupiasi organizme, todėl pacientai turi laikytis dietos, riboti skysčių vartojimą. **Kartais HD tenka pradėti skubiai. Tai būna šiais atvejais**: 1) dekompensuota metabolinė acidozė; 2) hiperkalemija ≥ 7 mmol/l ir/ar jai būdingi EKG pokyčiai; 3) ureminis perikarditas ar pleuritas; 4) hiperhidratacija ar plaučių pabrinkimas, nepagydomas diuretikais; 5) progresuojanti ureminė encefalopatija ar neuropatija; 6) medikamentais nekoreguojama grėsminga arterinė hipertenzija su gresiančia eklampsija.

Kita dializės forma – **peritoninė dializė**. Šios procedūros metu pusiau pralaidžios membranos vaidmenį atlieka pilvaplėvė. Norint atlikti peritoninę dializę taip pat reikia atlikti nedidelę operaciją. Jos metu į pilvo ertmę įstatomas minkštas plastikinis kateteris. Nedidelė šio kateterio dalis lieka pilvo išorėje. Kateteris sujungia dializės tirpalo sistemą su pilvo ertme. Yra du pagrindiniai peritoninės dializės būdai: 1) ambulatorinė peritoninė dializė; 2) automatinė peritoninė dializė. Lietuvoje suaugusieji pacientai dializuojami

pirmuoju būdu. Paciento pilvo ertmėje nuolat būna dializuojantis tirpalas. Dializė vyksta tarp pilvaplėvės intersticiume esančio kapiliarinio kraujo ir dializuojančio tirpalo per pilvaplėvės membraną. Dializės metu toksinės medžiagos, susikaupusios kraujyje, pašalinamos į tirpalą. Tirpalas pilvo ertmėje keičiamas keturis kartus per dieną. Šią procedūrą atlieka namuose pats ligonis.

Vaikams rekomenduojama automatinė peritoninė dializė. Jai atlikti reikalingas aparatas, kuris pakeičia skysčius pilvo ertmėje, kontroliuoja dializinių skysčių vartojimą, išleidžia panaudotą tirpalą, užpildo pilvo ertmę nauju tirpalu. Dializė atliekama namuose naktį, kai pacientas miega. Taigi dieną vaikas gali eiti į mokyklą, gyventi įprastinį gyvenimą.

Indikacijos pradėti gydymą peritonine dialize atitinka HD indikacijas. Parenkant dializės būdą peritoninė dializė pirmiausia teikiama vaikams, ligoniams, kurie netoleruoja HD, kuriems techniškai negalima suformuoti arterioveninės jungties, taip pat turintiems polinkį kraujuoti, gyvenantiems toli nuo dializės centrų, negalintiems atvykti į juos dėl savo būklės (23).

Trečias, pats efektyviausias pakaitinės inkstų terapijos būdas – **inkstų transplantacija**. Recipientai paprastai yra pacientai, kurie jau gydomi dialize. Ne visiems dializuojamiems ligoniams gali būti atlikta inksto transplantacija. Potencialiam recipientui prieš inksto persodinimą atliekama nemažai tyrimų siekiant įvertinti galimas reliatyvias ir absoliučias kontraindikacijas persodinimui. Laukiantiems inksto persodinimo pacientams gali būti persodinti gyvų ar negyvų donorų inkstai. Gyvu donoru suaugusiems gali būti genetiškai artimas asmuo ar sutuoktinis, jei jis sutinka ir tinka būti donoru, ir, be abejo, tinka konkrečiam recipientui. Lietuvoje daug inkstų persodinama iš gyvų donorų. Santykinis jų skaičius ypač išaugo, kai sumažėjo negyvų donorų, kuriems pasaulyje teikiama pirmenybė.

Donorinis inkstas recipientui sodinamas klubinėje srityje. Inksto arterija jungiama "galas į šoną" su išorine klubine arterija, inksto vena jungiama su išorine klubine vena. Transplanto šlapimtakis įsodinamas į recipiento šlapimo pūslės sienelę. Dažniausiai įsodinus donorinį inkstą pacientai turi ir savus inkstus. Jie šalinami tik tada, jei inkstai labai dideli (policistiniai) ir nėra vietos donoriniam inkstui įsodinti ar šlapimo takuose persistuoja infekcija (pašalinamas infekcijos židinys). Jau prieš inksto transplantaciją recipientui pradedamas imunosupresinis gydymas, kuris tęsiamas tol, kol veikia persodintas organas. Jei persodintą inkstą recipiento organizmas atmeta, vėl tenka grįžti prie gydymo dialize.

Kol kas Lietuvoje ligonių, gydomų dialize, ir gyvenančių su persodintu inkstu yra žymiai mažiau (3-4 kartus skaičiuojant 1 mln. gyventojų) negu išsivysčiusiose šalyse, todėl ateityje galima prognozuoti žymų jų skaičiaus augimą.

Šiandien Lietuvoje pakaitinės inkstų terapijos metodai yra prieinami visiems, todėl labai svarbu šiuos ligonius laiku siųsti nefrologui. Indikacijas ir kontraindikacijas atskiriems metodams nustato nefrologas. Stebint ligonį su jau suformuota arteriovenine fistule pagrindinis dėmesys kreipiamas į kalio, šlapalo, kreatinino koncentracijas kraujyje.

Pradėjus pakaitinę inkstų terapiją tęsiamas ir konservatyvus LIFN gydymas. Šiame gydymo etape keičiasi dieta. Baltymo kiekis maiste neribojamas. Gydant HD baltymo kiekis didinamas iki 1,2 g/kg/p., o gydant peritonine dialize – iki 1,5 g/kg/p. (procedūros metu netenkama baltymo). Kalcio-fosforo apykaitos sutrikimų, anemijos, hiperurikemijos gydymas tęsiamas kaip aprašyta anksčiau. Fosforo koncentracija kraujyje dializuojamam ligoniui leidžiama iki 1,8 mmol/l. HD gydomiems pacientams papildyti geležies atsargas geriamaisiais preparatais beveik neįmanoma (21). Visose parengtose rekomendacijose siūloma skirti geležies preparatų į veną (16, 21). Tai patikimas ir saugus geležies atsargų papildymo ir palaikymo būdas (16). Acidozės korekcija vyksta dializės procedūrų metu. Hipertenzija, priklausanti nuo natrio ir vandens kaupimosi organizme, dažnai normalizuojasi parinkus tinkamą gydymo dializėmis režimą. Daliai ligonių hipertenzija išlieka – tada jie toliau gydomi antihipertenziniais preparatais.

Hemodializuojamų pacientų gydymo kokybės tyrimo, atlikto 1996-2000 m. Lietuvoje, duomenys

Darbo tikslas – įvertinti hemodializuojamų pacientų konservatyvaus gydymo kokybę bei jos pokyčius Lietuvoje tiriamuoju laikotarpiu. *Metodika.* Penkerius metus iš eilės (1996 m. spalio mėn., 1997, 1998, 1999, 2000 m. gruodžio mėnesiais) aplankyti visi Lietuvos HD centrai. Vizitų metu buvo pildoma kiekvieno tuo metu HD gydomo paciento speciali anketa, kurioje atsispindėjo informacija apie jo gydymą. Dalis duomenų buvo apie konservatyvų gydymą. *Rezultatai ir jų aptarimas*. 1996-2000 m. Lietuvoje 2,5 karto padidėjo HD gydomų pacientų skaičius. 2000 m. buvo 568 ligoniai (154/mln. gyv.), du iš jų – vaikai. Tiriamuoju laikotarpiu padidėjo naujai pradėtų gydyti HD pacientų skaičius 1 mln. gyv. (*incidence*), kuris 2000

m. siekė 77/mln. gyv. 1996 m. tik 65,2 proc. (n = 146) HD gydomų pacientų vartojo fosforą sujungiančius preparatus. 1997 m. statistiškai reikšmingai padidėjo fosforą sujungiančius preparatus vartojančių pacientų dalis: 84,4 proc. (n = 211) (p < 0,001). 1999 m. tokių pacientų registruota 97 proc. (n = 450), o 2000 m. – 95,1 proc. (n = 540), taigi beveik nebeliko hemodializuojamų pacientų, nevartojančių šių būtinų kalcio ir fosforo apykaitos sutrikimų korekcijai preparatų (dažniausiai kalcio karbonato).

Lietuvoje antrinio hiperparatiroidizmo gydymui vartojamas alfakalcidolis. Nuo 1997 m., atsiradus galimybei Lietuvoje skirti pacientams alfakalcidolio (įtraukus jį į kompensuojamų vaistų sąrašą), pradėti rinkti duomenys apie šio vaisto vartojimą. 1997 m. apie trečdalis pacientų vartojo alfakalcidolį. 1998 m. padidėjo jį vartojančiųjų procentas iki 75,5 proc. (n = 274). 1999 m., pradėjus plačiau tirti Lietuvoje PTH koncentraciją šių ligonių kraujyje ir kartu patikslinus alfakalcidolio vartojimo indikacijas, jį vartojusių sumažėjo iki 49,5 proc. (n = 234). Šie pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p < 0,001). 2000 m. išliko panašus šių pacientų procentas kaip ir 1999 m. – 51,6 proc. (n = 293). Nors beveik visi 1999-2000 m. dializuoti pacientai vartojo fosforą sujungiančius preparatus, 1999 m. 51,8 proc., o 2000 m. 45 proc. buvo registruota hiperfosfatemija virš 1,8 mmol/l. 2000 m. tokių pacientų statistiškai reikšmingai sumažėjo, palyginti su 1999 m. (p = 0,04), tačiau likęs procentas vis tiek buvo didelis. Galima teigti, kad didelė HD gydomų pacientų dalis fosforą sujungiančius preparatus vartojo netinkamai arba nepakankamą dozę. 1999 m. 59,4 proc. (n = 139) pacientų, vartojusių alfakalcidolį, vartojo jį esant hiperfosfatemijai. 2000 m. tokių pacientų sumažėjo, jie sudarė 46,1 proc. (n = 135) vartojusių alfakalcidolį pacientų (p = 0,0025). Šiems ligoniams buvo reali minkštųjų audinių kalcifikacijos grėsmė. 59,8 proc. (n = 140) 1999 m. vartojusių šį vaistą vartojo jį be PTH tyrimo. 2000 m. tokių pacientų dar padaugėjo ir sudarė 70,3 proc. (n = 206) visų vartojusių minėtą vaistą pacientų. Neaišku, ar šiems pacientams alfakalcidolio skirta esant indikacijoms. Be to, 2000 m. 5,1 proc. (n = 15) pacientų gėrė alfakalcidolį, kai buvo nustatyta PTH norma, ir 1,4 proc. (n = 4), kai PTH buvo žemiau normos (adinaminės kaulų ligos rizika).

1999-2000 m. pagerėjo HD gydomų pacientų mityba – vidutinė albumino koncentracija jų kraujyje padidėjo nuo 38,1 ± 6,1 g/l iki 41,6 ±5,7 g/l.

Inkstinės anemijos gydymas. 1997-2000 m. pagerėjo HD gydomų pacientų anemijos korekcija: nuo 92 ± 15,4 g/l iki 104 ± 15 g/l (p < 0,001) padidėjo vidutinė Hb koncentracija, nuo 27,5 proc. iki 62,9 proc. (p < 0,001) padaugėjo pacientų, kurių Hb koncentracija didesnė kaip 100 g/l. Per trejus metus nuo 78 proc. (n = 195) iki 96,1 proc. (n=546) visų pacientų (p < 0,001) padaugėjo vartojančių eritropoetiną. Nuo 63,5 proc. (n = 158) 1997 m. iki 73,6 proc. (n = 418) 2000 m. (p = 0,0036) padaugėjo vartojančiųjų geležies preparatus ir nuo 7,5 proc. (n=546) iki 70,8 proc. (n = 296) visų pacientų (p < 0,001) – vartojančių geležies preparatus į veną skaičius. Net 52,6-55,4 proc. pacientų tiriamuoju laikotarpiu buvo nustatyta sumažėjusi geležies koncentracija kraujyje.

Analizuojant eritropoetino dozių priklausomybę nuo HD gydomo paciento gydymo kokybės (pacientų, gydytų 2000 m. HD ≥ 6 mėn., analizė), eritropoetino dozė buvo mažesnė turinčiųjų didesnius geležies ir albumino bei normalius fosforo ir PTH kiekius kraujyje.

IŠVADOS

1. Kalcio ir fosforo apykaitos sutrikimų korekcija HD gydomiems pacientams 1999-2000 m. buvo nepakankama, o gydymas aktyviu vitaminu D ne visada tinkamas.
2. 1999-2000 m. pagerėjo HD gydomų pacientų mityba.
3. Geležies preparatų vartojimas į veną geležies stokai koreguoti, gera konservatyvaus hemodializuojamo paciento gydymo kokybė sumažina eritropoetino poreikį anemijai gydyti.

Literatūra

1. ESRD Patients in 2000. A Global Perspective Fresenius. Medical Care 2001: 1-10.
2. Kimmel P.L. Management of the patient with chronic renal disease. In: Greenberg A., editor. Primer on Kidney Diseases. San Diego; 1994. p.289.
3. Cassidy M.J.D., Ter Wee P.M. Assessment and initial management of the patient with failing renal function. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P. et al editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. New York; 1998. p.1789-1819.
4. Lazarus J.M., Bourgoignie J.J., Buckalew V.M. et all. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease.The modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension 1997; 29: 641.
5. Jacobson H.R., Striker G.E. Report on a workshop to develop management recommendation for the prevention of progression in chronic renal disease. Am. J. Kidney Dis. 1995; 25: 103.
6. Drüeke T.B. The place of calcium and calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16 (6): 15-17.
7. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15 (5): 2-7.

8. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 1999; 56 (73):S-14-S-19.
9. Cunningham J. What is the optimal regimen for vitamin D? Kidney Int. 1999; 56(73):S-59-S-64.
10. Norris K.C. Toward a New Treatment Paradigm for Hyperphosphatemia in Chronic Renal Disease. Dial. Transpl. 1998; 27 (N 12): 767-772.
11. Delmez J.A. Long-term complications of dialysis: Pathogenetic factors with special reference to bone. Kidney Int. 1993; 43 (41):S-116-S-120.
12. Eknoyan G. Treatment of the uremic syndrome and its complication. In: Jacobson H.R., Striker G.E., Klahr S, editors. The Principles and Practice of Nephrology. Philadelphia; 1991. p. 699-705.
13. III Clinical algorithms on renal osteodystrophy. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15 (5): 39-57.
14. Schomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: Use of vitamin D metabolites. Neprol. Dial. Transplant. 2000; 15 (5):18-24.
15. Norris K.C. Secondary Hyperparathyroidism: Defining a Model of Optimal Management. Dial. Transplant. 1999; 28(N 11):630-633, 636-640.
16. Eschbach J.W. Current Concepts of Anemia Management in Chronic Renal Failure: Impact of NKF-DOQI. In: Kurtzman N.A., editors. Seminars in Nephrology. 2000; 20 (N 4), p. 320-329.
17. Macdougall Y.C., Eckardt K.U. Haematological disorders. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P. et al, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. New York; 1998. p. 1935-1954.
18. Movilli E., Cancarini G.C., Zani R. et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodyalysis patients Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16: 111-114.
19. Eckardt K.U. Anaemia correction-does the mode of dialysis matter? Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15:1278-1280.
20. de Oreo P.B. Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure Dial. Transplant. 1997; 26 (N 12): 842-844.
21. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14 (5): 50 p.
22. Berthoux F., Jones E., Gellert R. et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14:2332-2342.
23. LR SAM 1999 m. kovo 15 d. įsakymas Nr. 116 "Dėl hemodializės procedūros bazinės kainos ir kokybės reikalavimų patvirtinimo" Valstybės žinios Nr.28 1999: 810-811.

TREATMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE
E.Žiginskienė
Summary

Key words: chronic renal failure, management of the patient with chronic renal failure, renal replacement therapy, hemodialysis, quality of treatment.

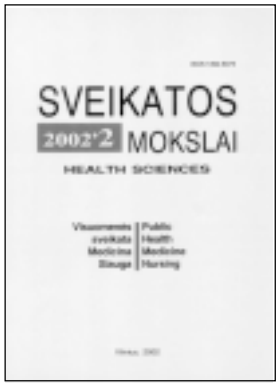
Summary. This article describes the management of the patient with chronic renal failure and methods of renal replacement therapy. Also data of investigation of the quality of management of hemodialysed patients (treatment of anemia, control of calcium and phosphorus metabolism, quality of nutrition) in Lithuania in 1996-2000 are presented.

Gauta 2002-09-30

Gydytojų, mokslinių draugijų, organizacijų, sveikatos priežiūros, mokslo ir mokymo įstaigų, bibliotekų vadovų dėmesiui

"Sveikatos mokslai" – nuo 1991 metų einantis prestižinis, referuojamas žurnalas, jame publikuojami straipsniai pripažįstami suteikiant mokslo laipsnius.

Nuo 2003 metų žurnalą "Sveikatos mokslai" bus galima užsiprenumeruoti visuose pašto skyriuose kartu su žurnalu "Sveikata". Metinė prenumeratos kaina 60 Lt.



Spausdiname išrašą iš Mokslų akademijos pateikto mokslo leidinių sąrašo.

Eil. Nr.	Leidinio pavadinimas	Steigėjas
84.	"Sveikatos mokslai"	Sveikatos apsaugos ministerija

Lietuvos mokslų tarybos pirmininkas ***prof. Kęstutis Makariūnas***

Kviečiame spausdintis!

ŪMUS VAIKŲ POINFEKCINIS GLOMERULONEFRITAS

A.JANKAUSKIENĖ
Respublikinė Vilniaus universitetinė vaikų ligoninė

***Raktažodžiai**: poinfekcinis glomerulonefritas, paplitimas, klinika, diagnostika, gydymas, prognozė.*

Santrauka

Ūmus poinfekcinis glomerulonefritas – dažna vaikų liga, nors sergamumas pastaruoju metu turi tendenciją mažėti. Tikras ligos paplitimas nežinomas dėl didelio subklinikinių ligos formų. Ligos pakilimai būna kas 5-7 metai. Lietuvoje streptokokas dažniausiai predisponavo ŪPGN. Tipinė klinika pasireiškia kaip ūmus nefritinis sindromas, bet nebūtinai visi simptomai randami, tačiau nebuvo nė vieno ligonio be hematurijos. Gydymui antibiotikai ar steroidai neskiriami, o būtina aktyviai gydyti hipertenziją ir patinimus. Ligos prognozė nėra visai optimistinė, blogos išeities kriterijų dar ieškoma.

Įžanga

Ūmų poinfekcinį glomerulonefritą gydytojai žinojo jau XVIII a., kai buvo pastebėta, kad kai kurie persirgę skarlatina ligoniai po 20 dienų sutindavo, pakisdavo jų šlapimo spalva - ji priminė vandenį, kuriame buvo plauta mėsa. Ūmus poinfekcinis glomerulonefritas (ŪPGN) – viena iš dažniausių vaikų inkstų ligų. Ši imunologinė liga turi daug savybių, būdingų ir infekcinei ligai. Dešimtmečių bėgyje kito jos paplitimas įvairiose pasaulio šalyse, sukėlėjai, klinika, iki šiol diskutuojama ŪPGN svarba lėtiniam inkstų funkcijos nepakankamumui vystytis. Ši liga gali pasireikšti tiek sporadiškai, tiek epidemijomis. Kadangi būna šeiminių atvejų, taip pat svarstomas tikslingumas tirti ir gydyti ligonio brolius ir seseris Siekiant apsisaugoti nuo šios ligos, kaip ir reumato, kai kuriose pasaulio šalyse kuriamos prevencinės programos (1). Tikrasis ūminio poinfekcinio glomerulonefrito paplitimas pasaulyje nėra žinomas dėl didelio subklinikinių ligos formų skaičiaus.

Manoma, kad ŪPGN baigtis dažniausiai būna gera, daugiau kaip 90% ligonių nelieka jokių pastebimų pasekmių (24). Tačiau yra duomenų, kad ligos baigtis gali būti ne tokia optimistiška. Antra vertus, ūminėje ligos fazėje būna rimtų komplikacijų, pvz., hipertenzinė encefalopatija, ūminis širdies ir inkstų nepakankamumas.

Šio apžvalginio straipsnio tikslas – aptarti, remiantis įvairiais pasaulio literatūros šaltiniais bei Lietuvoje apsigintomis daktaro disertacijomis, ŪPGN demografinius rodiklius, etiologiją bei epidemiologiją, kliniką, gydymo taktiką ir galimas ligos prognozes.

Demografinių rodiklių ypatumai

Berniukai dažniau serga visomis glomerulonefrito formomis. Lietuvoje ŪPGN ligoniai nebuvo vertinti pagal jų socialinę padėtį ar gyvenimo sąlygas, tik vertinta, ar jie buvo miesto ar kaimo gyventojai. Mieste ir kaime gyvenantys ligoniai pasiskirstė beveik vienodai: 85 vaikai buvo iš kaimo, o 89 gyveno mieste (atitinkamai 48,85% ir 51,15%). Tačiau vertinant tai, kad Lietuvos statistikos departamento duomenimis 1994-2001 metais Lietuvoje 67,15% 2-16 metų vaikų gyveno mieste, o 32,85% kaime, išeitų, kad statistiškai patikimai daugiau sirgo kaimo vaikų ($p<0,001$). ŪPGN yra daugiausia vaikų ir jaunuolių liga. Jauniausias mūsų ligonis buvo 1 metų ir 3 mėn. berniukas. Literatūroje nurodoma, kad mažiau nei 5% pacientų yra jaunesni nei 2 metų (28). Beveik visi šaltiniai nurodo dažniausią susirgimo amžių esant apie 5-7 metus (12, 15, 32).

Etiologija ir epidemiologija

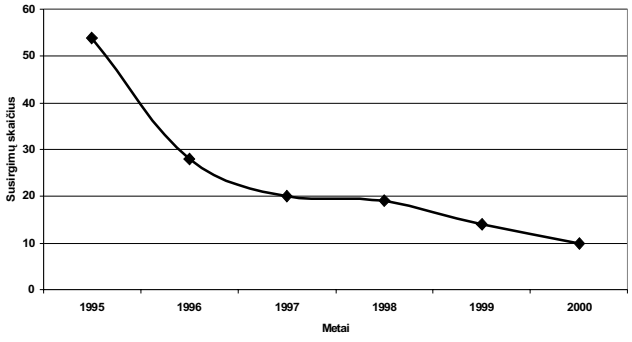
ŪPGN gali sukelti įvairūs infekciniai veiksniai, įskaitant bakterijas, virusus, grybelius ir parazitus (11, 19). Tačiau A grupės β hemolizinio streptokoko nefritogeninės padermės yra dažniausios. Sporadinis ŪPGN paplitimas yra beveik vien dėl 12 tipo streptokoko ryklės infekcijos, o protrūkiai kyla dėl daugybės ryklės ir odos infekcijų padermių. Impetigo sąlygotus ŪPGN protrūkius sukelia 49, 53, 55, 56, 57 ir 60 tipai, o ryklės infekcijų sąlygoto ŪPGN protrūkių metu randami 1, 4, 6, 12 ir 25 streptokokų tipai (27). Iš kitų

bakterijų minimos *Staphylococcus aureus* ir *S. epidermidis*, *Corynebacterium*, atipinė mikobakterija, *Mycoplasma*, *Brucella*. Vėjaraupių, raudonukės, parotito, Epštein-Baro virusai bei parazitai toksoplazma, trichinelės taip pat gali sąlygoti ŪPGN atsiradimą (21). Respublikinės Vilniaus universitetinės vaikų ligoninės septynerių metų (1994 09-2001 08) laikotarpio duomenimis, pagrindinis nustatytas etiologinis faktorius (66,7% atvejų) buvo streptokokas.

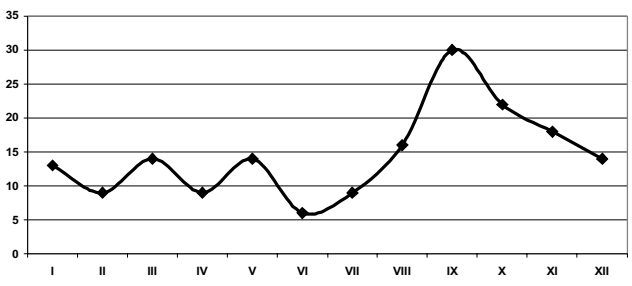
Protrūkiai yra reti JAV nuo 1965 m., bet besivystančiuose kraštuose jie vis dar atsiranda ten, kur gyvenama labai ankštai ir blogomis higieninėmis sąlygomis (29). Pastebėta, kad susirgimų skaičiaus pakilimas įvyksta kas 5-7 metai. Galbūt tai susiję su gyvenimo sąlygų pablogėjimu 1992-1996 m. kai kuriose šalyse (pvz., Armėnijoje). Susirgimų skaičius ŪPGN Lietuvoje yra kintantis (1 pav.).

A.E.Kaplan ir kt. (14) nustatė, kad beveik pusė ŪPGN pacientų protrūkių metu neturėjo jokių simptomų. ŪPGN subklinikinių ir klinikinių formų santykis yra 5,3 [8]. Sporadinio ŪPGN išeitis blogesnė nei epideminio: po pastarojo 1,4% ligonių vystosi terminalinis inkstų nepakankamumas, o po sporadinio ŪPGN – net 3,4% (33).

Sergamumas ŪPGN turi ryškų sezoniškumą. Mūsų tirti ligoniai taip pat statistiškai patikimai dažniau



***1 pav.* ŪPGN susirgimų skaičiaus dinamika Lietuvoje.**



***2 pav.* Susirgimų skaičiaus kitimas pagal mėnesius.**

sirgo rudenį. Sezoniškumas priklauso nuo predisponuojančios infekcijos. Ten, kur ligą išprovokuoja viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pikas būna rudenį ir žiemą (15, 23). Mūsų tyrimai rodo, kad nerasta ryšio tarp viršutinių kvėpavimo takų infekcijos bei tonzilito ir kokio nors sezono, tik nustatyta, kad odos infekcijų predisponuotas ŪPGN buvo reikšmingai dažnesnis rudenį. Susirgimai ŪPGN buvo reikšmingai dažnesni rudenį nei kitais metų laikais Lietuvoje (2 pav.).

Daugelis šaltinių kaip pagrindinę predisponuojančią nurodo viršutinių kvėpavimo takų infekciją (nuo 88,5% iki 70,3%), o piodermiją atitinkamai 11,5% ir 9,9% (24, 29). Tik S.Roy (31) nurodė, kad 1961–1970 m. piodermija buvo 70% predisponuojanti ŪPGN liga. A.Sarkissian (32) duomenimis, viršutinių kvėpavimo takų infekcija predisponavo 51% ŪPGN atvejų. Šie duomenys būtų mums artimiausi. Bet kitų predisponuojančių infekcijų procentai skiriasi: odos infekcija sąlygojo ŪPGN 13%, jų grupėje didelis procentas sirgusių skarlatina ligonių (23%) vėliau susirgo ŪPGN. Pas mus skarlatina predisponavo ŪPGN tik 6,2% atvejų. Nors skarlatina buvo pirmoji literatūroje minima besikomplikuojanti postreptokokiniu glomerulonefritu liga, vėliau ji atskirai nebeminima. Tarp mūsų ligonių 5,2% pūliuojančių žaizdų predisponavo ŪPGN. Literatūroje nurodoma (34), kad daliai vaikų nepavyksta rasti predisponuojančios infekcijos, t.y. jie 4-6 savaites iki susergant ŪPGN buvo sveiki, tačiau visvien randamas padidėjęs ASO titras, nes dalis vaikų yra streptokoko nešiotojai.

Literatūroje latentinio periodo trukmė ypatingai neakcentuojama. Vienur ji tiesiog nurodoma labai plačiu intervalu: nuo 1 iki 8 savaitės, tačiau kitur dar bandoma parodyti, kad latentinis periodas yra skirtingas po skirtingų predisponuojančių ligų, pvz., 1-2 savaitės po viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir 2–4 savaitės po piodermos (34). Iš tikro labai sunku tiksliai nustatyti dviejų ligų - predisponavusios infekcijos pradžią ir pabaigą bei tikslią ūmaus glomerulonefrito pradžią, nes daugiausia tenka remtis ligonio ar tėvų žodžiais. Mūsų duomenimis, latentinio periodo skirtumų pagal ŪPGN predisponavusią infekciją nėra. Taip pat svarbu pabrėžti, kad galimas labai platus intervalas - nuo kelių dienų iki 1 mėnesio.

A grupės streptokoko sukeltos infekcijos per pastaruosius 50 metų pakito iš dalies dėl efektyvios antibiotikų terapijos, pagerėjusių gyvenimo sąlygų ir sumažėjusio sukėlėjo virulentiškumo. Daugiausia ak-

centuojama hipotezė, kad įvyko infekcijos sukėlėjo pakitimai. Nėra abejonių, kad su streptokokinės infekcijos dažnumu ir gydymu susiję epidemiologiniai faktoriai įtakoja ŪPGN dažnumą. Paryžiaus priemiesčio ligoninėje nuo 1976 m. iki 1993 m. tirti suaugę ligoniai, gyvenantys žemesnėmis nei vidutinės socialinės ekonominės sąlygos ir sirgę infekciniu proliferaciniu glomerulonefritu. Tyrimas parodė, kad susirgimas nėra toks retas, bet epidemiologija pakito lyginant su buvusia prieš du dešimtmečius. Priešingai nei prieš tris dešimtmečius, kai kaip etiologinis faktorius dominavo streptokokas, dabar dominuoja stafilokokas ir gramneigiama flora. Poinfekcinis glomerulonefritas vis dažniau paliečia žmones, esančius imunosupresijoje, sergančius alkoholizmu. Taigi infekcija ir pastarąjį dešimtmetį išlieka dažnai nepakankamai įvertinta terminalinio inkstų nepakankamumo priežastis (20). Tikimybė susirgti ŪPGN dėl nefritogeninės infekcijos yra apie 15% (34).

Besimptomis glomerulonefritas gali būti dažnesnis nei mes įsivaizduojame. Apie 20% asimptominių mokyklinio amžiaus vaikų yra streptokoko nešiotojai, todėl ūmus glomerulonefritas gali atsirasti ir be identifikuotos prodrominės ligos (8). Prodrominės ligos gydymas neapsaugo nuo ūmaus glomerulonefrito išsivystymo, bet gali visai nepadidinti ar net sumažinti antistreptolizino titrą. Kita galinti sukelti ŪPGN bakterija pagal dažnumą yra *Staphylococcus aureus*.

Ypač retai pasitaiko pakartotinai susirgti ŪPGN. Kartotiniai susirgimai labai reti dėl nefritogeninių padermių negausumo ir ilgalaikio specifinio imuniteto (34). Antros ligos atakos galimos nuo 0,7% iki 4% (24). Žinoma, kad penicilinas neapsaugo nuo ŪPGN jau infekuotų vaikų, tačiau gali stabdyti streptokokinės infekcijos plitimą tam tikroje aplinkoje (7). Ištyrus vaikų su ŪPGN šeimos narius, 13,9% buvo teigiamas pasėlis nuo tonzilių A grupės streptokokui (3). Todėl rekomenduojama gydyti ligonių brolius ir seseris ir tai daryti kaip galima anksčiau (26). Dar iškelta hipotezė, kad susirgimai buvo galimi todėl, kad antibiotikais buvo gydyta nepakankamai ilgai, nors 2% vaikų susirgo ŪPGN nežiūrint to, kad vartojo peniciliną 7 dienas. Nuo reumato apsaugoti yra lengviau (4).

Skiriasi šeiminių ŪPGN susirgimų dažnumas sporadinių susirgimų ir protrūkių atvejais. Dėl didoko susirgimų skaičiaus tose pat šeimose buvo net iškelta hipotezė, kad gal polinkis sirgti ŪPGN yra paveldėtas (30). Pastaraisiais metais keletas mokslininkų tyrinėjo ŪPGN ryšį su HLA antigenais. Nustatyta, kad HLA DRW4 dažniau būna ligoniams negu kontrolinės grupės asmenims (35). Kiti tyrinėtojai daro išvadą, kad HLA DP5 antigenas gali turėti įtakos ŪPGN (21).

ŪPGN klinikiniai ir laboratoriniai ypatumai

ŪPGN diagnostika pagrįsta klasikiniais simptomais: oligurija, patinimais, hematurija ir hipertenzija. Anamnezėje išaiškėja buvusi viršutinių kvėpavimo takų ar odos infekcija ir su tuo siejamas padidėjęs ASO titras. Tačiau tik 40% pacientų randami visi šie simptomai (26). ŪPGN klinika yra tokia pati tiek sporadinių susirgimų, tiek ir protrūkių metu. Kuo senesni literatūros šaltiniai, tuo labiau akcentuojami įvairūs ligonio nusiskundimai. Juos galima būtų grupuoti į skundus, susijusius su virškinimo sistema, kvėpavimo sutrikimais, šlapinimosi sutrikimais ir bendrais negalavimais. Virškinimo sistemos sutrikimai nurodomi tokie: apetito sumažėjimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas. Šie skundai būna nuo 10% iki 26,1% (16, 23). Kvėpavimo sutrikimai (kosulys, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas) būna apie 10% ligonių. Šlapinimosi sutrikimai gali priversti labiausiai pagalvoti apie inkstų ligą. Apie trečdalis ligonių nurodo, kad patamsėjo šlapimas ar sumažėjo išskiriamo šlapimo kiekis (16). Žymus ŪPGN tyrinėtojas Pietų Amerikoje Bernardo Rodriguez-Iturbe (26) devintame dešimtmetyje nurodo, kad dažniausiai randamas klinikinis požymis yra patinimai. Jie registruojami 85% atvejų, o kaip vieną iš pagrindinių skundų nurodo 62% ligonių. Proteinurija būna ne visiems ligoniams. J.E. Lewy ir kt. (16) duomenimis, proteinurijos dažnumas apie 82%, tačiau tik 15,2% ji buvo virš 1 g/l. Proteinurija laikoma vienu iš būtinų ŪPGN simptomų. Tačiau per kelis ligos tyrinėjimo dešimtmečius paaiškėjo, kad būna nemažai atvejų, kai proteinurijos nerandama. Hematurija, būdama vienu iš ŪPGN diagnostinių kriterijų,

***1 lentelė*. Pagrindinių klinikinių požymių dažnumas įvairių autorių duomenimis.**

Autorius /klinikinis simptomas	Patinimai (%)	Hipertenzija (%)	Proteinurija (%)	Hematurija	Sutrikusi inkstų funkcija
Rodriguez-Iturbe (1984)	85	82	nepateikta	nepateikta	nepateikta
Roy (1991)	Nepateikta	88,6	82	nepateikta	20
Oner (1995)	Nepateikta	nepateikta	71	93	47
Sarkissian (1997)	84	72	93	nepateikta	29
Pundzienė (2001)	54,9	55,3	74,5	100	33,9
Jankauskienė (2002)	78	57,8	94,2	100	47,4

iš tikro yra ir dažniausiai randamas pokytis. Mūsų tirtoje grupėje ligos pradžioje nebuvo nė vieno ligonio, kuris neturėjo hematurijos. Įvairūs autoriai nurodo labai skirtingus hematurijos procentus: nuo 23% iki 77,8% bei 93% (15, 23). Makrohematurijos procentas taip pat labai įvairus: nuo 30% iki 93,6% (15, 26). Dar mažiau yra duomenų apie hematurijos dinamiką. A.Oner (23) teigimu, 100% ligonių turėjo hematuriją ligos pradžioje, po 1 mėnesio 23%, po 1-3 mėnesių 44%; po 3-6 mėnesių 26%, po 6-12 mėnesių – 5%. Pas mus ir po 1 savaitės tik 1,2% išnyko hematurija, bet ryškiai sumažėjo makrohematurijos procentas.

Trečiasis esminis ŪPGN simptomas yra hipertenzija. Ji pasireiškia tarsi dviem fazėmis: labai ūmi pirmas tris penkias dienas, o vėliau gali būti antroji fazė, kai kraujospūdis nėra taip ryškiai padidėjęs, bet gali daug atkakliau laikytis (5).

Įvairiam procentui ŪPGN ligonių randamas inkstų funkcijos nepakankamumas. J.E. Lewy (16) duomenimis, mažesnis kaip 90 ml/min/1,73 m^2 kreatinino klirensas rastas 93,5%, o mažesnis kaip 76 ml/min/1,73 m^2 – 84,3%. Dažniausiai tvirtinama, kad inkstų funkcija buvo sutrikusi 47-49% ligonių (23, 24).

Kai kurie autoriai sergant ŪPGN akcentuoja hemodinamikos sutrikimus, jos nepakankamumą ir su tuo susijusius skundus: pasunkėjusį kvėpavimą, kosulį (5). Nors ir nedaug autorių atkreipia dėmesį į širdies ir kraujagyslių sistemos pakitimus, jie yra labai svarbūs ligonio būklės sunkumui ir tolimesnei išeičiai. Hiperkalemija, kaip vienas iš ūmaus IFN požymių, kelia grėsmę širdies darbui. Širdies nepakankamumas būna 10% ligonių (32).

Hemoglobino koncentracija sumažėja dėl praskiesto kraujo ir vėliau dėl sumažėjusio geležies panaudojimo, pagreitėjusio eritrocitų irimo bei sulėtėjusio eritrocitų brendimo (5). Ligos pradžioje anemija (Hb < 110 g/l) buvo rasta 47,6% visų ligonių. Panagrinėjus Hb koncentraciją ligos pradžioje pagal amžiaus grupes, matoma, kad jaunesnio amžiaus vaikų grupėje Hb buvo mažesnis nei vyresnių: I grupėje 106,5 ± 10,9 g/l, II grupėje 115,5 ± 13,9 g/l skirtumas statistiškai patikimas ($p<0,001$). Anemija tirtoje grupėje nėra trumpalaikis simptomas, nes po 1 savaitės 37,3% Hb dar sumažėjo, o po 1 savaitės 38% ligonių liko žemesnis kaip 110 g/l. Tokia Hb dinamika puikiai iliustruoja teiginį apie dvi Hb kritimo bangas.

Leukociturija yra būdingas radinys ŪPGN ligos pradžioje, bet ji nereiškia, jog yra šlapimo takų infekcija. J.E.Lewy (16) nurodo, kad jo tirtoje grupėje 80% ligonių turėjo leukociturią ir cilindruriją. Dažnai ligoniai, kuriems poliklinikoje ūmiu periodu būna atlikti šlapimo tyrimai, atsiunčiami į ligoninę įtariant pielonefritą. Iš tikro tik pavieniams ligoniams tiek mūsų tirtoje grupėje, tiek kitur randami teigiami šlapimo pasėliai (5). Taigi leukociturija dažniausiai būna "sterili" ir ji neturi būti traktuojama kaip pielonefrito požymis.

Inkstų funkcijos sutrikimas yra svarbus rodiklis, galintis turėti įtakos tolimesnei ligos baigčiai bei sukelti tokių rimtų komplikacijų kaip hiperkalemija ir būti net mirties priežastimi. Ligos pradžioje GFG buvo sumažėjęs 47,4% ligonių. Manoma, kad GFG sumažėjimas atspindi histologinio pažeidimo laipsnį. Mūsų tirtoje grupėje buvo 21,4% ligonių, kurių GFG buvo iki 60 ml/min/1,73 m^2, o ligonių su hiperkalemija – 27,7%.

Testas nustatyti antikūnams prieš streptoliziną O (ASO) yra gerai standartizuotas ir plačiausiai atliekamas. Pasėlis nuo tonzilių ne visada gali būti informatyvus, ypač po antibiotikų vartojimo, taip pat dėl to, kad apie 20% vaikų yra besimptomiai streptokoko nešiotojai nosiaryklėje, todėl visiškai pasitikėti pasėliu nuo tonzilių negalima (34). Tačiau ASO titru taip pat negalima identifikuoti visų buvusių streptokokinių infekcijų. ASO titras gali būti sumažėjęs dėl nežinomų priežasčių ir po antibiotikų vartojimo (17). Kiti autoriai nurodo, kad pseudoneigiami atsakymai gali būti nuo 25 iki 50% (34). Nepaisant visų šitų apribojimų, ASO titro nustatymas lieka labiausiai patikimas buvusią streptokokinę infekciją rodantis rodiklis. Hipokomplementemija nustatant ŪPGN yra labai svarbus laboratorinis diagnostinis rodiklis. Daugeliui sergančių ŪPGN ligonių būna sumažėjęs CH50 ar C3 kiekis. Šis sumažėjimas yra trumpalaikis, dažniausiai CH50 ar C3 normalizuojasi per 8 savaites (37). Įvairūs autoriai nurodo, kad C3 būna sumažėjęs 80% - 90% ligonių (5, 26). Mūsų rezultatai nesiskyrė nuo minėtų autorių. Indikacijų inkstų biopsijai paprastai nėra, išskyrus tuos atvejus, kai liga įgauna nepalankią bei užsitęsusią eigą.

Gydymas

ŪPGN gydymas yra simptominis. Nuolat ieškoma vaistų, kurie galėtų apsaugoti nuo galimo tolimesnio ligos progresavimo. Svarbiausia yra gera skysčių ko-

rekcija ir druskos ribojimas bei greitas ir efektyvus antihipertenzinis gydymas. Būtina atkreipti dėmesį į galimą hiperkalemiją. Vaistas, kuriuo rekomenduojama pradėti gydyti ligonį esant patinimams bei skysčio perkrovimo klinikai, yra diuretikai, iš jų dažniausiai vartojamas furosemidas. Bet diuretikų paprastai neužtenka AKS korekcijai. Jai koreguoti skiriami AKF inhibitoriai, Ca antagonistai, b blokatoriai, ypatingai retais atvejais kiti antihipertenziniai vaistai. Pirmąją ligos savaitę nekontroliuojant AKS ir skysčių balanso galimos tokios komplikacijos kaip traukuliai, hipertenzinė encefalopatija. Indikacijų gydyti antibiotikais nėra. Gydymas steroidais nepagerina ligos išeities, net priešingai - tai dažnai asocijuojasi su dar prastesne išeitimi (22). Lovos režimas ligoniams nebūtinas.

Prognozės tyrinėjimai

Pastarųjų metų suaugusiųjų ligonių tyrinėjimai parodė, kad sumažėjo visiškai pasveikusiųjų, padaugėjo lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejų nuo 3,3% 1970 metais (22, 10) iki 16 – 28% 1980 m. (36, 6, 2) ir iki 37% pastarąjį dešimtmetį (22). Visi šie duomenys patvirtina, kad ilgalaikė išeitis po ŪPGN blogėja suaugusiems. Tokių išsamių studijų vaikams nėra atlikta, ypač bandant įvertinti galimus pokyčius įvairiais dešimtmečiais. D.S. Baldwin (2) nustatė, kad ŪPGN sukelia negrįžtamų pakitimų 60% suaugusiųjų ir daugiau kaip trečdaliui vaikų. W. Vogl su bendraaut. (36) duomenimis, kliniškai ne visai pasveiko 41% suaugusiųjų ir 29% vaikų.

Daugelis mokslininkų ieško, kokie ligos pžymiai ar laboratoriniai rodikliai gali lemti nepalankesnę ligos išeitį. Tik kelios studijos tyrinėjo ŪPGN prognostinius faktorius, bet daugiamatė analizė nebuvo nei vienoje jų atlikta. Yra darbų, nurodančių, kad nefrozinis sindromas (20, 36, 6) ir inkstų funkcijos nepakankamumas ligos pradžioje (6, 2) yra blogesnės išeities ženklai. Tačiau kituose darbuose (22, 9) nei kreatinino kiekis kraujo plazmoje, nei baltymo kiekis šlapime nekoreliavo su blogesne ligos išeitimi, tik pastebėta, kad geresnės išeities tendenciją turi tie ligoniai, kurių proteinurija mažesnė nei 1,5 g/l. B. Pundzienė savo daktaro diseratcijoje taip pat siekė nustatyti liekamųjų reiškinių dažnį po persigto ŪPGN ir trukmę bei prognozės požymius (25). Nustatyta, kad visiškai pasveiko apie 70% vaikų, per pirmuosius metus 30% buvo randama minimalių pokyčių. Po metų mikrohematurija bei nežymi proteinurija liko daugiau kaip 20%, po 2 metų – 15%, o po 3 metų ir ilgiau – daugiau kaip 10% vaikų. Nepalankesnė ligos eiga buvo mergaitėms. Nustatyti liekamųjų reiškinių po persirgto ŪPGN prognozės požymiai: ryškesnė bendra organizmo intoksikacija ligos padžioje (nuovargis, galvos, pilvo skausmas, vėmimas), mažesni kūno patinimai, lėčiau regresuojanti proteinurija, dažnesnis diurezės sumažėjimas. Histologiniai radiniai taip pat gali padėti prognozuoti ligos išeitį. Jau yra pripažinta, kad pusmėnuliai sąlygoja blogesnę išeitį (18, 6). Intersticinė fibrozė (20) taip pat susijusi su nepilnu pasveikimu. Elektroninės mikroskopijos metu randami subendoteliniai depozitai taip pat sąlygoja blogesnę išeitį (22). Tačiau, atlikus daugiamatę analizę, tik intersticinės fibrozės neradimas pradinėje inkstų biopsijoje bei nebuvimas kitų lėtinių ligų buvo prediktoriai, sąlygojantys pilną pasveikimą.

Literatūra

1. Bach J.F., Chalons S., Forier E., Elana G., Kayemba S., Delbois D., Mosser A., Berchel C. 10 year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. Lancet, 1996, 9, 644-648.
2. Baldwin D.S. Poststreptococcal glomerulonephritis - a progressive disease? The American Journal of Medicine, 1977, 62, 1-11.
3. Berrios X., Quesney F., Morales A., Blazquez J., Lagomarsino E., Bisno A.L. Acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis in an open population: comparative studies of epidemiology and bacteriology. J Lab Clin Med, 1986, 108, 535-542
4. Bonilla J.A., Bluestone C.D. Pharyngitis. When is aggressive treatment warranted? Postgraduate medicine, 1995, 97, 61-69.
5. Brouchard B.H., Travis L.B. Acute postinfectious glomerulonephritis. / Edelman C.M. (ed.). Pediatric kidney disease. / 2nd ed. – Boston: Little, Brown and Co. 1992, 1199-1222
6. Chugh KS, Malhotra HS, Sakhuja V. Progression to end stage renal disease in postreptococcal glomerulonephritis (PSGN) – Chandighar Study. Int J Art Organs, 1987, 10, 189 – 194.
7. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2, CD000023.
8. Dodge W.F., Spargo B.F., Travis L.B. Occurrence of acute glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute glomerulonephritis. Pediatrics, 1967, 40, 1028-1030.
9. Ferrario F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapilliary glomerulonephritis in adults: a histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. Clin Nephrol, 1983, 19, 17 – 23.
10. Hinglias N, Garcia-Torres R, Kleiknecht D. Long-trem prognosis in acute glomerulonephritis. Am J Med, 1974, 56, 52 – 60.
11. Howard R.J., Balfour H.H. Virus infection and kidney disease. Minn Med, 1975, 58, 809-812.
12. Hui-Kim Yap, Kee-Seng Chia, Belinda Murugasu, Aik-Hin Saw, John S.H. Tay, Cheng-Hong Lim. Acute glomerulonephritis – changing patterns in Singapore children. Pediatr Nephrol, 1990, 4, 482-484.
13. Jankauskienė A. Vaikų ūminio poinfekcinio glomerulonefrito klinikiniai, laboratoriniai ypatumai ir gydymo enalapriliu poveikis. Daktaro disertacija, 2002.

14. Kaplan A.E., Anthony B.F., Chapman S.S., Wannaker L.W. Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49 streptococcal pyoderma. Am. J. Med, 1970, 48, 9-14.

15. Khuffash F.A., Sharda D.C., Majeed H.A. Sporadic pharyngitis-associated acute poststreptococcal nephritis. A four-year prospective clinical study of acute episode. Clin Pediatr, 1986, 25, 181-184.

16. Lewis J.E, Salinas-Madrigal L., Herdson P.B., Pirani C.L. Metcoff J. Clinico-pathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Medicine, 1971, 50, 453-501.

17. Meadow S.R. Poststreptococcal glomerulonephritis – a rare disease? Archives of Disease in Childhood, 1975, 50, 379-382.

18. Melby PC, Musick WD, Luger AM, Khanna R. Postreptococcal glomerulonephritis in the elderly. Am J Nephrol, 1987, 7, 235 – 240.

19. Minkowitzs S., Wenk R., Friedman E., Yuceoglu A., Berkovich S. Acute glomerulonephritis associated with Varicela infection. Am J Med., 1968, 44, 489-492.

20. Montseny J.J., Meyrier A., Kleiknecht D., Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. Medicine, 1995, 74, 63-73.

21. Mori Y., Nakazawa M., Tomimatsu H., Momma K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. J. Am. Coll. Cardiol, 2000, 36, 270-275.

22. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S, Segagni S, Banfi G, Boroli A, Picardi L, Colzani S, Simonini P, Mihatsch M, Ponticelli C. Longtrm prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17, 1204 – 1211.

23. Oner A., Demircin G., Bulbul M. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Turkey. Acta Pediatr, 1995, 84, 817-819.

24. Popovic-Rolovic M., Kostic M., Antic-Peco A., Jovanovic O., Popovic D. Medium and long term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. Nephron, 1991, 58, 393-399.

25. Pundzienė B. vaikų ūminio poinfekcinio glomerulonefrito klinikinės eigos ypatumų ir prognozės tyrimai. Daktaro disertacija, 2001.

26. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. Kidney International, 1984, 25, 129-136.

27. Rodriguez-Iturbe B., Castillo L., Valbuena R., Cuenca L. Acute poststreptococcal glomerulonephritis. A review of recent developments. Pediatrician, 1979, 8, 307-324.

28. Rodriguez-Iturbe B., Garcia R. / Holiday M.A., Barrat T.M., Vernier R.L. (eds.). Pediatric Nephrology / 2nd ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1987, 407-412.

29. Rodriguez-Iturbe B., Garcia R., Rubio L., Cuenca L., Treser G., Lange K. Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo. Evidence of progression to chronicity. Clin Nephrol,1976, 5, 197-206.

30. Rodriguez-Iturbe B., Rubio L., Garcia R. Attack rate of poststreptococcal nephritis in families. A prospective study. Lancet, 1981, 1, 401-403.

31. Roy S., Stapleton F.B. Changing perspectives in children hospitalized with poststreptococcal acute glomerulonephritis. Pediatric Nephrology, 1990, 4, 585-588.

32. Sarkissian A., Papazian M., Azatian G., Arakiants N., Babloyan A,. Leumann E. An epidemic of acute postinfectious glomerulonephritis in Armenia. Archives of Disease in Childhood, 1997, 77, 342-344.

33. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. Lancet, 1990, 336, 1167-1171.

34. Simokes A.M., Spitzer A. Posstreptococcal Acute Glomerulonephritis. Pediatrics in Review, 1995, 16, 278-279.

35. Tejani A., Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and Pathological concepts. Nephron, 1990, 55, 1-5.

36. Vogl W., Renke M., Mayer-Eichberger D., Schmitt H., Bohle A. Long-term prognosis for Endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. Nephron, 1986, 44, 58-65.

37. Washio M., Katafuchi R., Oh T., Janase Y., Hori K., Fujimi S. Postreptococcal Glomerulonephritis with the nephrotic range of proteinuria. International Urology and Nephrology, 1995, 27, 457-464.

ACUTE POSTINFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

A.Jankauskienė

Summary

Key words: postinfectious glomerulonephritis, prevalence, clinics, diagnostics, treatment, prognosis.

Acute postinfectious glomerulonephritis is one of the most frequent diseases found in children. The actual prevalence of APGN is not known because of it's many subclinical forms. The rise of the disease is every 5-7 years. Streptococcus *is the most frequent APGN predisposing infection. Typical APGN picture presents like acute nephritic syndrome, but not all symptoms are obligatory. No patient was found without hematuria. Antibiotics and steroids are not used only effective blood pressure and edema correction. The prognosis of the disease is not too optimistic, prognostical criteria of the outcome is still discussed.*

Gauta 2002-09-25

REIKALAVIMAI MOKSLINIAM STRAIPSNIUI ŽURNALE "SVEIKATOS MOKSLAI "

TAI MEDICINOS MOKSLO IR MEDICINOS PRAKTIKOS ŽURNALAS GYDYTOJAMS IR MEDICINOS DARBUOTOJAMS

Moksliniai straipsniai, siunčiami mūsų žurnalui, privalo atitikti nustatytus reikalavimus. Pageidautina, kad autorius pradžioje nurodytų, kuo reikšmingas straipsnis, kam jis skirtas, kas jame nauja. Po lietuviško rašomas angliškas pavadinimas. Autorių pavardės rašomos mažosiomis raidėmis, pvz., A.Jonaitis. Straipsniuose turi būti mokslo darbui būtinos dalys: raktažodžiai, trumpa santrauka, tyrimo objektas ir siekiamas tikslas, metodas, tyrimų aprašymas, gauti rezultatai ir padarytos išvados, panaudotos literatūros sąrašas, straipsnio pavadinimas ir santrauka anglų kalba. Literatūros apžvalgoms, praktiniams straipsniams, kazuistiniams atvejams struktūra skiriasi. Nuorodos į autorius iš literatūros sąrašo dedamos po minimo autoriaus pavardės arba sakinio gale. Jei nurodoma daug šaltinių, kurių numeriai eina vienas po kito, šaltiniai rašomi per brūkšnelį, pvz.: (4, 7, 9-12). Vertėtų atsiminti, kad dešimtainėse trupmenose rašomas ne taškas, o kablelis, pvz., 17,5 ir pan.

Straipsniai pateikiami dviem egzemplioriais, autoriaus pasirašyti, jų apimtis – iki 6-8 psl. Lotyniški ir kitų kalbų žodžiai rašomi kursyvu. Pridedamas ir diskelis (su populiaria tekstine programa).

Straipsniai neturi būti kur nors kitur anksčiau skelbti, rankraščiai atspausdinti aiškiai, per pusantro intervalo.

Iliustracijos pateikiamos atskirais lapais, po piešiniais, lentelėmis rašomas eilės numeris, pavadinimas. Jeigu pateikiama nuotrauka – jos kitoje pusėje nurodomas autorius, straipsnio pavadinimas, numeris ir iliustracijos pavadinimas. Disketėse tekstas, grafika, lentelės turi būti įrašyti atskirais failais. Spalvoti paveikslai negali būti susieti kartu su tekstu. Tekste nurodoma, kur turi būti dedama lentelė ar iliustracija. Dėl spalvotų iliustracijų tariamasi atskirai. Siūloma laikytis priimtos Tarptautinės SI vienetų sistemos. Jeigu straipsnis nevisiškai atitinka moksliniam straipsniui keliamus reikalavimus, jis spausdinamas kaip aprašomasis, informacinis arba kaip tezės. Ateityje mūsų žurnalas numato pereiti prie tarptautinės Vankuverio sistemos.

VISUS MOKSLINIUS IR TEORINIUS PRAKTINIUS STRAIPSNIUS REDAKCIJA TEIKIA RECENZUOTI

Autorių, kuriais remiamasi straipsnyje, pavardės rašomos taip: a) straipsnyje - pirma vardo raidė(s), po to - pavardė; b) literatūros sąraše - atvirkščiai. Atkreiptinas dėmesys: tarp vardo raidės ir pavardės paliekamas tarpelis.

Ypatingą dėmesį prašytume atkreipti į literatūros sąrašą. Redakcijos nuomone, literatūros sąrašas neturėtų būti ilgas: trumpo straipsnio - iki 10, ilgo - iki 20, literatūros apžvalgų - iki 40 šaltinių. Jie negali būti senesni kaip penkerių metų.

Literatūros sąrašas turi būti parengtas taip, kaip yra įprasta šiuo metu Lietuvoje daugelyje mokslo sričių ir nereiktų pamėgdžioti užsienio žurnaluose taikomos literatūros rašymo formos:

pirmiausia rašoma autoriaus pavardė, po to jo vardo (vardų) pirmoji raidė, po kurios (kurių) dedamas

taškas; jei autorių yra keli, po kiekvieno autoriaus rašomas kablelis. Toliau rašomas straipsnio pavadinimas, po jo dedamas taškas, žurnalo ar knygos pavadinimas, po jo - kablelis. Jei nurodoma leidykla, leidinio vieta ar leidėjas (jei kai kurie žodžiai trumpinami, po kiekvienos santrumpos dedamas taškas), toliau rašoma leidimo metai, numeris (tomas), puslapiai. Tarp jų dedamas kablelis, nenurodant metų, tomo ar numerio ir puslapio santrumpų. Po užsienio žurnalų santrumpų rašomas taškas. Pvz., 15. Bernstein J. M. Role ofallergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 1996, 114(4), 562-568. 16. Mogi G., Chaen T., Tomonaga K. Influence of nasal allergic reactions on the clearance of middle ear effusion. Arch. Otolaryngol. Head NeckSurg., 1990, 116, 331-334... 1. Šatkauskas B. Bronchoskopija: dabartis ir ateitis. Medicina, 1997, 33(6), 3-10. 2. Danila E., Šatkauskas B., Petrauskas A. Bronchoalveolinis levažas - informatyvus plaučių ligų diagnostikos metodas. Medicina, 1997, 33(6), 44-47. 3. Klech H., Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur. Respir. J., 1989, 2, 561-585. 4. Klech H., Hutter C., Costabel U. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur. Respir. J., 1992, 2(8), 1 -130. 5. Jacobs D.S., DeMott W. R., Grady H. j., Horvat R. T., Huestis D. W., Kasten B. L. Laboratory Test Handbook, 4th Edition. Lexi-Comp INC, Hudson (Cleveland), 1996... 9. Kimura K., Stoopen M., Reeder M. M., Moncada R. Amebiasis: Modern diagnostic imaging with pathological and clinical correlation. Semin. Roentgenol., 32(4), 250-275, 1997. 10. Ralls P.W. Focal inflammatory disease of the liver. Radiol. Clin. N. Amer., 36(2), 377-389,1998. 11. Mergo P. J., Ros P. R. Benign lesions ofthe liver. Radiol. Clin. N. Amer., 36(2), 319-331, 1998. 12. Valantinas J., Buivydienė A., Bernotienė E., Denapienė G. Daugiakamerinė cistinė alveolinio echinokoko *[Echinococcus alveolahs)* sukelta kepenų infiltracija. Medicinos teorija ir praktika, (2), 81-83, 1998.

Tekste pavartotos literatūros šaltinis rašomas to paties dydžio raidėmis, paprastuose skliausteliuose nurodant eilės numerį.

Priimami straipsniai, parašyti ir anglų kalba, tačiau autorius atsako už angliško teksto kalbą ir straipsnio redagavimą.

Kadangi norinčių spausdintis mūsų žurnale yra labai daug, pirmumas teikiamas mūsų rėmėjams ir tiems, kurie iš anksto sumoka už savo straipsnio atspausdinimą.

Tiek mokslo, tiek praktikos, tiek mokslo populiarinimo straipsnių tekstas turi būti parašytas sklandžia bendrine lietuvių kalba. Juose turi būti vartojami tik visuotinai aprobuoti medicinos terminai (pirmumą teikti lietuviškiesiems, o ne tarptautiniams). Sieksime labiau rūpintis medikų kalbos grynumu, ir mūsų žurnale ji turėtų būti be priekaištų. Medikų šnekamojoje kalboje vartojami nukrypimai nuo bendrinės kalbos ir barbarizmai straipsniuose netoleruotini.

Visi esame atsakingi už kalbos grynumą.

SVEIKATOS
2002'6 MOKSLAI
HEALTH SCIENCES

TURINYS

J.Masalskienė. Inkstų pažeidimo mechanizmai sergant glomerulopatijomis **2**
A.Laurinavičius, G.Šalkus. Vaikų glomerulopatijos Lietuvoje 1995-2001 metų inkstų biopsijų duomenimis **8**
R.Čerkauskienė. Minimalių pokyčių nefrozinis sindromas **12**
I.Bumblytė. Membraninė nefropatija **17**
P.Kaltenis. Vaikų židininė segmentinė glomerulosklerozė **22**
V.Bačiulis. Proteinurija – inkstų pažeidimo veiksnys ir jos mažinimo reikšmė **26**
V.Kuzminskis, L.Razukevičienė. Membranoproliferacinis glomerulonefritas **32**
B.Pundzienė. Greitai progresuojantis glomerulonefritas **34**
V.Bačiulis, A.Laurinavičius. Imunoglobulino A nefropatija **40**
M.Miglinas. Reninės hipertenzijos gydymas **47**
E.Žiginskienė. Lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo gydymas **51**
A.Jankauskienė. Ūmus vaikų poinfekcinis glomerulonefritas **58**
Reikalavimai moksliniam straipsniui žurnale "Sveikatos mokslai" **64**

CONTENTS

J.Masalskienė. Pathogenesis of kidney damage in glomerulonephritis **2**
A.Laurinavičius, G.Šalkus. Childhood glomerulopathies in Lithuania based on analysis of renal biopsy cases (1995-2001) **8**
R.Čerkauskienė. Minimal change nephrotic syndrome **12**
I.Bumblytė. Membranous nephropathy **17**
P.Kaltenis. Focal segmental glomerulosclerosis in children **22**
V.Bačiulis. Proteinuria – the factor of renal damage and the significance of reduction of it **26**
V.Kuzminskis, L.Razukevičienė. Membranoproliferative glomerulonephritis **32**
B.Pundzienė. Rapidly progressive glomerulonephritis **34**
V.Bačiulis, A.Laurinavičius. Immunoglobuline A nephropathy **40**
M.Miglinas. Treatment of renal hypertension **47**
E.Žiginskienė. Treatment of chronic renal failure ...**51**
A.Jankauskienė. Acute postinfectious glomerulonephritis in children **58**

SVEIKATOS MOKSLAI

2002'6(22)

HEALTH SCIENCES

Visuomenės	Public
sveikata	Health
Medicina	Medicine
Slauga	Nursing

Žurnalas spausdina mokslinius straipsnius lietuvių, anglų ir kitomis kalbomis.
Visi straipsniai recenzuojami žymių tos mokslo srities mokslininkų.
Straipsniams keliami reikalavimai atitinka Lietuvos prestižiniams mokslo leidiniams keliamus reikalavimus

Žurnalas internete: www.sam.lt/Publikacijos

2002 SPALIS

Redakcijos kolegija:

Redakcijos kolegijos pirmininkas

prof. habil. dr. A.JUOZULYNAS (Sveikatos teisės ir ekonomikos centras)

Nariai:

prof. habil. dr. A.AMBROZAITIS (Vilniaus universitetas)

dr. V.ALEKNA (Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas)

doc. dr. V.BAČIULIS (Vilniaus universitetas)

prof. habil. dr. I.BALČIŪNIENĖ (Vilniaus universitetas)

prof. habil. dr. A.BAUBINAS (Vilniaus universitetas)

dr. J.BUNEVIČIUS (Sveikatos teisės ir ekonomikos centras)

prof. habil. dr. V.GRABAUSKAS (Kauno medicinos universitetas)

prof. habil. dr. D.GAIDAMONIENĖ (Respublikinė tuberkuliozės ir plaučių ligų ligoninė)

dr. I.GENYTĖ (Higienos institutas)

prof. habil. dr. A.IRNIUS (Vilniaus universitetas)

prof. habil. dr. D.KALIBATIENĖ (Vilniaus universitetas)

dr. J.KUMPIENĖ (Sveikatos teisės ir ekonomikos centras)

gyd. E.MAČIŪNAS (Valstybinis visuomenės sveikatos centras)

prof. habil. dr. A.NORKUS (Kauno medicinos universitetas)

doc. dr. R.PETKEVIČIUS (Pasaulio sveikatos organizacijos atstovybė Lietuvoje)

doc. dr. A.PŪRIENĖ (Vilniaus universitetas)

prof. habil. dr. V.OBELENIS (Kauno medicinos universitetas)

prof. habil. dr. G.VARONECKAS (Kauno medicinos universitetas)

prof. habil. dr. A.VENALIS (Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas)

prof. habil. dr. D.ŽEMAITYTĖ (Kauno medicinos universitetas)

Vyriausiasis redaktorius Z. TARTILAS

Redaktorė B. KABAŠINSKIENĖ

Maketavo Z. GLAVECKAS

Leidžia UAB žurnalas "SVEIKATA", Ž. Liauksmino g. 5, 2001 Vilnius, tel. 61 25 29, 61 90 43. SL. Nr.111.
Spausdino AB „Spauda", Laisvės pr. 60, Vilnius, tel. 42 44 52, 43 11 31, faksas 43 11 30.

© "Sveikatos mokslai", 2002.